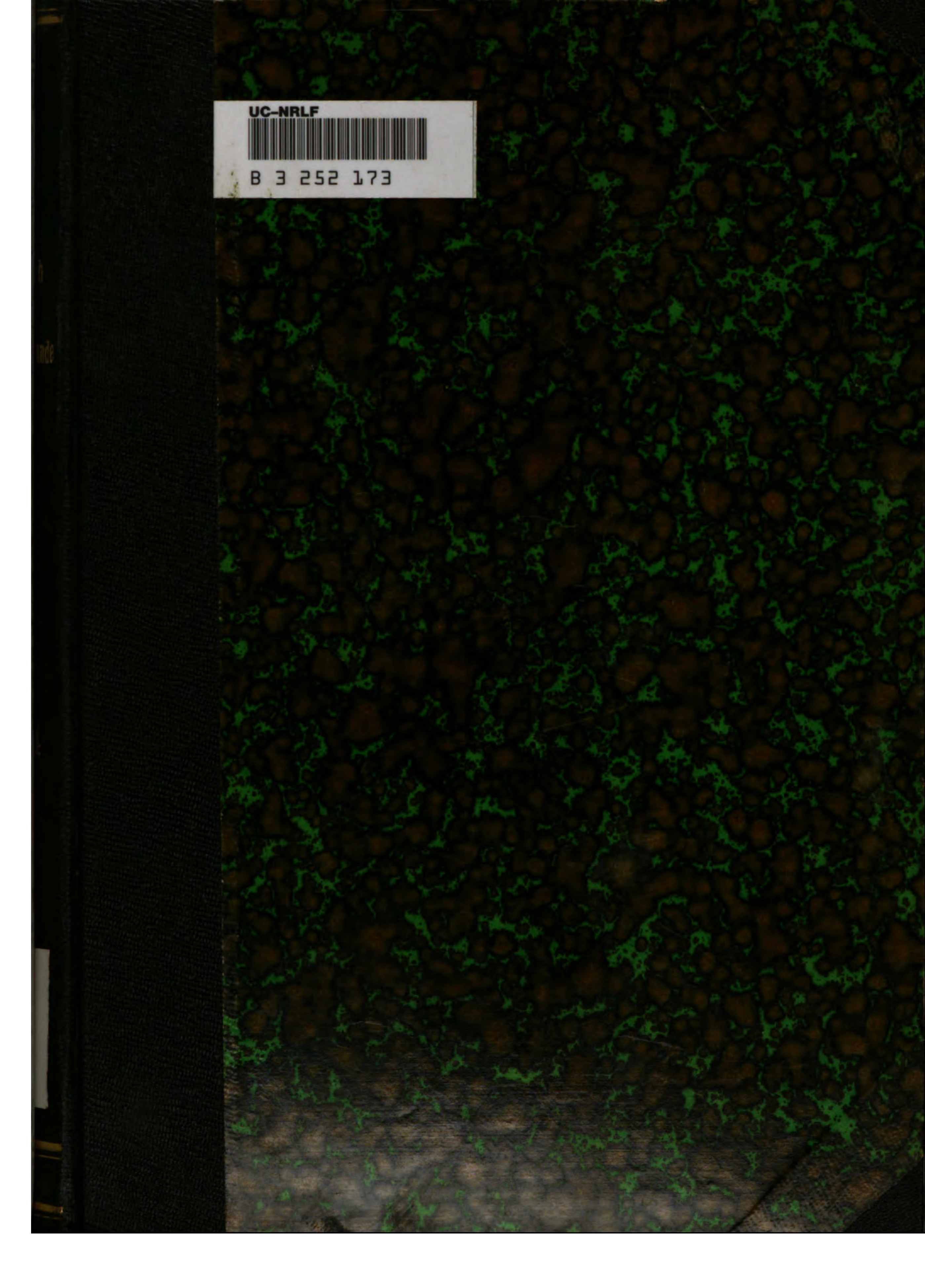

UC-NRLF
B 3 252 173



JAHRBUCH

FÜR

KINDERHEILKUNDE

UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

J. v. BOKAY BUDAPEST · **A. CZERNY** BERLIN · **E. FEER** ZÜRICH · **O. HEUBNER** DRESDEN

E. MORO HEIDELBERG

105., der dritten Folge 55. Band.

Mit drei Tafeln und zahlreichen Abbildungen im Text.

EMIL FEER
ZUM 60. GEBURTSTAGE
GEWIDMET



BERLIN 1924

VERLAG VON S. KARGER

KARLSTRASSE 15



Altenburg,
Pierersche **Hofbuchdruckerei**
Stephan Geibel & Co.

Inhalts-Verzeichnis.

I.

Einige Bemerkungen zur neuzeitlichen Entwicklung der Kinderheilkunde.

Von

O. HEUBNER.

Wenn der verehrte Jubilar, dem diese Festschrift gewidmet ist, auf den Zeitabschnitt, in dem seine bisherige Tätigkeit sich abgespielt hat, zurückblickt, so darf er sich mit Befriedigung sagen, daß sich eine erfreuliche Wandlung, ja Umwertung seines Faches vollzogen hat. Es ist von dem Zustande einer empirischen Disziplin zur Höhe eines wissenschaftlichen Forschungsgebietes emporgestiegen. Zu danken ist dies dem Umstande, daß eine Reihe naturwissenschaftlich gut vorgebildeter und begabter junger Gelehrter dem Fache ihr Interesse und ihre Arbeit widmeten, und daß die einfach beschreibende Darstellung klinischer Tatsachen durch analytische und experimentelle Erläuterung und Begründung im Laboratorium wie am Krankenbette abgelöst wurde. So gibt es kaum ein Gebiet unseres Faches, wo nicht eine gewisse Umgestaltung oder Klärung der Begriffe und eine Wegweisung auf neue Bahnen sich geltend gemacht hätte, wo aber auch das letzte Ziel des Arztes, die Vorbeugung der Krankheit und die Heilung des Kranken, eine Förderung erfahren hätte. Daß in dem Gewoge dieser Bestrebungen nicht ausnahmslos völlig durchsichtige Quellen sprudelten, vielfach abgewartet werden muß, bis trübende Niederschläge sich zu Boden gesetzt haben, kann bei der Fülle der angegangenen Probleme nicht wundernehmen.

Wer noch die mangelhaften Einrichtungen und Pflegegewohnheiten früherer Zeiten in den Kinderabteilungen der allgemeinen Hospitäler, in den spärlichen Kinderkrankenhäusern, Krippen und Bewahranstalten erlebt hat und sie mit der von Reinheit glänzenden, im fleckenlosen Weiß der Ärzte, Pflegerinnen, Kinder und ihrer Betten leuchtenden jetzigen Krankenräume vergleicht, wird sich der Fortschritte, die die allgemeine Hygiene in der Sorge für die erste Bedingung erfolg-

reicher Arbeit am Kinde gemacht hat, eindringlich bewußt. Hinter ihr steht die individuelle Gesundheitspflege, die sich auf alle mit dem kranken Kinde, besonders dem Säugling, in Berührung kommenden Gegenstände und Geräte erstreckt, nicht zurück. Die Ernährung des Kindes ist durch die immer schärfer herausgebildete Erzeugung und Erhaltung tadelloser Zufuhr, sowie durch eine methodische Untersuchung des kindlichen Nahrungsbedarfes, woran sich der verehrte Jubilar ja schon in jungen Jahren rühmlich beteiligt hat, in den verschiedenen Altersstufen sichergestellt. Nicht minder hat Nachdenken und klinischer Versuch eine qualitative Änderung in der Zusammensetzung der Nahrung aus den einzelnen Nahrungsmitteln für den entwöhnten Säugling und das Kleinkind herbeigeführt, die mit manchem Vorurteil früherer Perioden gebrochen hat.

Die Bedeutung der Veranlagung, der Konstitution für Entstehung und Verlauf vieler Erkrankungen, besonders der Infekte, die während der rein bakteriologischen Richtung der Pathologie dem Bewußtsein der Ärzte verlorengegangen zu sein schien, und namentlich durch *Hüppe* und *Martius* wieder auferweckt wurde, fand in der pädiatrischen Forschung der letzten Jahrzehnte die verdiente Würdigung. Was dem Praktiker früher unter Bezeichnungen, deren gegenseitige Abgrenzung etwas verschwommen war, wohlbekannt war, nahm eine schärfere und gut differenzierte Gestaltung an, aus der die verständlichen und einleuchtenden Begriffe der exsudativen, lymphatischen, neuropathischen, hypotrophischen Konstitution und Krankheitsbereitschaft hervorgingen. Unter anderem hat die Kinderheilkunde zu der Untersuchung eines bis dahin noch kaum beachteten Vorgangs innerhalb der Gesamtverfassung des Organismus die erste Anregung gegeben, indem sie die Aufmerksamkeit auf den *Wasserwechsel* lenkte. Unter reger Mitbeteiligung der internen Medizin haben sich hier ganz neue Ausblicke auf die Physiologie und Kolloidchemie des Körpers ergeben, sowie Aufschlüsse über den Wert empirisch längst geübter therapeutischer Methoden (Trinkkuren, Schwitzkuren, Trockendiät).

Von den Allgemeinerkrankungen hat sich die Rachitis der mannigfaltigsten Durchforschung zu erfreuen gehabt. Nachdem eine sorgfältige Feststellung der anatomischen Veränderungen vorausgegangen war, haben biologische Untersuchungen auf verschiedenen Wegen und mit immer verfeinerterer Methodik das Wesen dieser Entwicklungsstörung zu ergründen versucht und

schöne Klarstellungen erreicht. Es ist nicht uninteressant, daß man wieder auf eine Annahme zurückzukommen scheint, die schon vor Jahren geäußert worden war, nach welcher endokrine Einflüsse ätiologische Beziehungen zu der Krankheit haben. Ihr Verhältnis zur Spasmophilie, die schon der früheren Generation manches Kopfzerbrechen gemacht hat, scheint einer allmählichen Lösung entgegenzugehen. Auch Richtlinien für sachgemäße Behandlung der Störung werden allmählich von dem Nebel frei, der bisher auf ihnen lagerte. Eine der wirksamsten allerdings wurde halb und halb auf empirischem Wege gewonnen.

Wohl am eifrigsten und vielseitigsten wurde dasjenige Feld beackert, das von jeher dem Kinderarzt mit der Wucht größter praktischer Wichtigkeit entgegengetreten ist und die ernstesten Aufgaben gestellt hat: die Verdauungs- und Ernährungsstörungen des Säuglings. Beobachtung, klinisches Experimentieren und zielbewußte Laboratoriumsarbeit haben zu Erweiterung unserer Kenntnisse und zu großzügiger Umgestaltung unserer Vorkehrungen gegen diese verwickelten örtlichen wie allgemeinen Vorgänge geführt. Wie nirgends sonst sind aber auch die Erfolge all dieser Arbeit eindrucksvoll genug: sie gipfeln in der Herabminderung der allgemeinen Säuglingssterblichkeit. Freilich konnten weder Studium noch Behandlung von Erfolg begleitet sein ohne die schon hervorgehobene hygienische Verbesserung der Krankenpflege in weitestem Umfange.

Einen Alten beschleicht eine gewisse philosophische Betrachtung des Spiralganges von Wissen und Wissenschaft, wenn er die Forscher der Gegenwart mit den nämlichen Problemen ringen sieht, die seine eigene Jugend beschäftigt haben: Bedeutung der Bakterien, der Stauung, Zustandekommen der sogenannten Intoxikation oder Toxikose u. a. — freilich auf dem geläuterten Boden vieler verdienstvoller neuer Entdeckungen. —

Groß war der Einfluß der Bakteriologie und Immunbiologie auf die Anschauungen und die Betätigungen des Kinderarztes in den für ihn so wichtigen Infektionskrankheiten, den Masern, Keuchhusten, Diphtherie und Scharlach. In die uns beschäftigende Periode fallen die großen Entdeckungen der Antitoxine, der Vorgänge zwischen Gift und Körperreaktion, wie sie gerade das Kindesalter in dem Studium der Serumkrankheit, der Vakzination hat erkennen lassen. Die Vorstellungen von Antigen und Allergie, von Komplementbindung, die

Selbsthilfe des Organismus durch Abstoßung von Seitenketten: alles dieses ist auf pädiatrischem Boden gesät und geerntet worden. Die spezifische Behandlung der Diphtherie war (für die Mehrzahl der Kinderärzte wenigstens) mit einem befreienden Aufatmen verknüpft, die die vorherige trübe Resignation ablöste. Nachher wuchs die Proteinkörpertherapie empor, die freilich solch durchschlagende Erfolge, wie jene, noch nicht zu erzielen vermag und sogar gegen die Impfung mit bakteriellen Produkten noch zurücksteht.

Aber ein glänzendes Ergebnis biologischen Denkens und biologischer Technik ist die Masernprophylaxe, deren Inangriffnahme nicht zu den schwächsten Ruhmestiteln der pädiatrischen Arbeit gehört.

Sehr rege hat sich unser Fach an den Arbeiten zur Erforschung und Behandlung der kindlichen Tuberkulose beteiligt. Seitdem mit genialer Intuition festgestellt war, daß der Keim zur späteren Schwindsucht schon im frühen Kindesalter gelegt wird, steigerte sich das Interesse der Kinderärzte an dieser verheerendsten Volkskrankheit von Jahr zu Jahr; der Gestaltung des Leidens während der verschiedenen Altersstufen wurde nachgespürt, die biologische und röntgenologische Diagnostik verfeinert, der Behandlung neue und erfolgreiche Maßnahmen zugeführt. Ganz besonders wurde der soziale Kampf gegen die Ausbreitung der Seuche in der Bevölkerung in Angriff genommen.

Große praktische Wichtigkeit haben die Forschungen erlangt, die den Neu- und Frühgeborenen gewidmet worden sind. Hat die pathologische Untersuchung uns neue Aufschlüsse über die bei den letzteren das Leben bedrohenden Blutungen in verschiedene Organe gegeben, so hat die Pflege und Diätetik beider Kategorien von jungen Lebewesen durch die Bemühungen der Leiter solcher Abteilungen eine Methodik erreicht, die es gestattet, weit mehr lebensschwache Kinder in die Höhe zu bringen, als das noch vor wenig Jahrzehnten der Fall war.

Der Einfluß der Kolloidchemie auf den Fortschritt unserer Wissenschaft macht sich auf mehreren Gebieten unter anderem besonders an den Einblicken geltend, die wir auf die im Blute ablaufenden Vorgänge gewonnen haben. Man betrachte den Abstand zwischen den gegenwärtig möglichen Vorstellungen über Ebbe und Flut anorganischer wie organischer Bestandteile in diesem „ganz besonderen Safte" je nach Bedarf der einzelnen Organe und vergleiche sie mit den unbefriedigenden Kennt-

nissen, die uns vor etwa zwei Menschenaltern zur Verfügung standen. Damals wandten sich die exakten Forscher von der Beschäftigung mit der chemischen Beschaffenheit des Blutes überhaupt ab, da die zu Gebote stehenden Methoden zu brauchbaren Ergebnissen nicht führen konnten. Jetzt aber lernen wir die wechselseitige Einwirkung zwischen Blut und Einzelorgan mehr und mehr kennen, wobei das Kind mit seiner von Tag zu Tag sich umformenden und wachsenden Körpersubstanz ein vorzügliches Forschungsfeld bietet.

Gegenüber all diesen mehr auf allgemeine Zustände gerichteten Bestrebungen treten vielleicht die auf die Durchforschung örtlicher Erkrankungen zielenden etwas zurück. Doch sind auch diese keineswegs gänzlich vernachlässigt worden, namentlich, soweit sie von infektiösen Momenten beherrscht werden. Erst in neuerer Zeit ist man über die Bedeutung der Grippe beim Säugling und Kleinkind ins klare gekommen und hat erkannt, daß diese äußerst leicht übertragbare Erkrankung einen wesentlich größeren Anteil an dem sogenannten Hospitalismus hat als z. B. übertragbare Darmkrankheiten.

Wie ferner aus pathologischer Untersuchung und klinischer Beobachtung einer Krankheit zuweilen eine Vermehrung unserer allgemeinen biologischen Erkenntnis herausspringt, zeigt sich an der erst vor wenig Jahren neu aufgetauchten und das Kindesalter besonders stark in Mitleidenschaft ziehenden epidemischen Enzephalitis. Wesentlich durch deren Studium haben gewisse Hirnprovinzen, die sich um die Substantia nigra und das Infundibulum gruppieren, plötzlich Sprache und Leben für uns gewonnen, während sie bis dahin einem unbeschriebenen Blatte glichen. — Auch den funktionellen und anatomischen Nierenstörungen des Kindes haben zahlreiche Untersuchungen gegolten. —

Von Fortschritten in der Behandlung des kranken Kindes ist bereits mehrfach die Rede gewesen; doch sei noch die ausgiebige Benutzung physikalischer Heilmethoden in der neuzeitlichen Kinderheilkunde hervorgehoben. Abgesehen von der chirurgischen und orthopädischen Methodik, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, ist es besonders die Sonnen- und Strahlentherapie, die für das Kindesalter eine zunehmend ersprießliche Verwendung findet. Die Heilfaktoren, die uns Seestrand und Hochgebirge liefern, werden immer klarer durchschaut und mit Bewußtsein zur Heilung konstitutioneller Störungen wie chronischer örtlicher Leiden benützt. Beinahe ans

Wunderbare grenzt der fast spezifische Heilerfolg, den die Radiotherapie auf eine solche Allgemeinerkrankung wie die Rachitis ausübt.

Auch im Bereich der Diätetik liefert das Kindesalter in Gestalt der Rachitis und des Säuglingsskorbutes geeignete Unterlagen für das Studium der Lehre von den Ergänzungsstoffen.

Kurz, wohin der Blick sich wenden mag, überall begegnet er einer lebendigen Bewegung nach vorwärts, mit neuen Mitteln, auf neuen Wegen.

Aber das glänzende Bild hat auch seine Kehrseite. Sie liegt zum kleineren Teil im Wesen der Dinge. Wenn gegenüber den Bestrebungen, den Fragen bis ins kleinste Detail auf den Grund zu dringen, vielleicht die Gefahr vorliegt, sich ins einzelne zu sehr zu verlieren, so regt sich der Wunsch, daß uns auch Ingenien beschert sein möchten, die imstande sind, großzügige Zusammenfassungen zu konzipieren, die weite Blicke auf größere Gebiete unseres Wissens eröffnen und die Gesamtheit der Fachgenossen auf die allgemeine Hebung unserer Vorstellungen von dem naturwissenschaftlichen Geschehen hinweisen. Es dünkt mich, daß die Forschung in der Pädiatrie weit genug vorgeschritten ist, um eine derartige Philosophie der positiven Ergebnisse zu gestatten. Es möchte das wohl vor allem Aufgabe des Lehrers sein, der aber sich nicht auf die momentane Zuhörerschaft beschränken dürfte. Daß die Gesamtheit der Mitarbeiter sich in einzelne „Schulen" spaltet, dürfte für den Fortschritt nur nützlich sein, besonders wenn diese kameradschaftlich nebeneinander marschieren, um schließlich vereint die Probleme zu erledigen.

Im einzelnen hat die Praxis noch mancherlei Anliegen an die wissenschaftliche Kinderheilkunde. Es ist zu beklagen, daß in bezug auf die Terminologie der Ernährungsstörungen auch bei der Tagung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Leipzig eine Einigung sich nicht hat zustande bringen lassen. Die Diagnostik steht vielfach noch nicht auf der erforderlichen Höhe. So befindet man sich z. B. im Einzelfalle trotz der Mithilfe der Durchleuchtung noch recht oft im Zweifel, ob chronisches Fiebern auf Bronchialdrüsentuberkulose zu beziehen ist oder nicht; so fehlen öfters sichere Anhaltspunkte, Natur und Bedeutung von Krämpfen abzuschätzen oder die eitrige Perikarditis beim Säugling zu erkennen, und vieles andere. — Und wie vielen Erkrankungen steht der Kinderarzt als Heilung-

bringer noch ganz ohnmächtig gegenüber. Traurig, beschämend ist die Rolle, die er am Krankenbette einer Miliartuberkulose, einer tuberkulösen Meningitis spielt; und für Enzephalitis und Poliomyelitis ist noch kein Serum, kein Protein- oder Bakterienprodukt gefunden. Den schweren Scharlachkranken entreißen wir dem Tode nicht; die kindlichen Nephrosen überliefern wir dem erwachsenen Alter, wenn es überhaupt erreicht wird, ohne Aussicht auf Genesung. Es entspricht eben noch an manchen Stellen unseres Wirkens dem Wissen nicht das Können.

Jedoch zur Zeit verschwinden diese einzelnen Schatten im Bilde vor dem düsteren Schleier, den unsere äußere Lage, unser Elend der Nachkriegs- und Revolutionszeit darüber breitet. All den geschilderten Errungenschaften der sozialen und individuellen Hygiene droht der Untergang. Hunderte von Versorgungsgelegenheiten für unsere zukünftigen Generationen sind schon zugrunde gegangen, und wenn selbst die größte und besteingerichtete Anstalt zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit Deutschlands vor der Gefahr steht, ihre Pforten schließen zu müssen, so gehören schon gute Nerven dazu, Mut und Tatkraft nicht zu verlieren.

Aber gerade unsere wissenschaftliche Arbeit läßt uns nicht verzweifeln. Sie hält das Haupt höher als je und hat die schwerste Phase ihres Kampfes mit der Not des Schicksals jetzt vielleicht schon hinter sich.

Unseren verehrten Kollegen können wir zu seiner Jubelfeier in zweifacher Weise beglückwünschen: daß er mit voller Arbeitskraft in das siebente Jahrzehnt zu weiterer erfolgreicher Tätigkeit eintritt, und daß er in einem Lande lebt, das nicht durch Haß, Neid und Mißgunst zerstört ist, sondern in selbsterrungener Unabhängigkeit weiteres Blühen von Wissenschaft und Kunst gewährleistet.

II.

Über die Herpes-zoster-Varizellen-Frage.

Von

Prof. JOHANN v. BÓKAY,

Budapest.

(Hierzu 15 Abbildungen.)

Meine in- und ausländischen Kollegen haben meine diesbezüglichen im Jahre 1892, bzw. 1909 erschienenen Veröffentlichungen Jahre hindurch kaum beachtet, bis endlich meine in 1918 herausgegebene Studie sowohl in der heimischen wie in der ausländischen (französischen, englischen, amerikanischen und schweizerischen) Literatur entsprechenden Widerhall fand und im Jahre 1920 meine Ansichten durch *Arnold Netter* in einer Fachsitzung der Pariser *Académie de Médicine* gegenüber den Zweiflern öffentlich verteidigt wurden[1]; in 1922 äußerte er sich auf Grund seiner klinischen Erfahrungen in der *Société médicale des Hôpitaux* folgendermaßen: „*Als mir zum erstenmal die Beobachtungen Bókays bekannt wurden, war ich ungläubig; doch obwohl ich die Beobachtungen der strengsten Kritik unterworfen habe, mußte ich seither zu der Überzeugung gelangen, daß das Wahre manchmal unwahrscheinlich ist*[2])."

Seit 1918 hat meine Studie in der ausländischen Literatur zu zahlreichen Veröffentlichungen Anregung gegeben; der größte Teil derselben ist im British med. Journal, British Journ. of Dermatology, Lancet und im Bulletin de l'Académie de Médicine erschienen, und durch dieselben wurde die Existenz jenes Krankheitsbildes, welches ich in 1909 mit der Bezeichnung Herpes-zoster varicellosus in die Pathologie und medizinische Nomenklatur eingeführt habe, endgültig festgestellt.

Im Jahre 1888, mithin vor 35 Jahren, bemerkte ich zum erstenmal, daß in einer Familie, wo das eine Kind vor etwa 10 Tagen an einer Gürtelrose (Zoster thoracalis) erkrankt war, bei dem anderen Kind typische Varizellen auftraten.

Diese einzelne Beobachtung wäre meiner Aufmerksamkeit vielleicht entgangen, doch einige Wochen später sah ich zum

[1]) „L'identité d'origine de la varicelle et d'un certain nombre de zonas . . . que je défends après *Bókay* est ainsi nettement confirmée."

[2]) „Le vrai peut quelquefois n'être pas vraisemblable."

zweitenmal, ebenfalls in der Privatpraxis, das gleiche Aufeinanderfolgen von Zoster und Varizellen, so daß meine Aufmerksamkeit direkt auf den etwaigen Zusammenhang zwischen den zwei Krankheiten gelenkt wurde. Bei dieser letzteren Beobachtung war die erste Erkrankung ein Zoster abdominalis bei dem einen kleinen Mädchen der Familie, und ungefähr *10 Tage später* trat bei einem anderen schon halbwüchsigen Mädchen derselben Familie eine etwas ungewohnt starke, aber typische Varizelleneruption auf. Dies waren meine ersten, *fundamentalen* Beobachtungen; und indem ich auf Grund derselben meine Wahrnehmungen fortsetzte, konnte ich am Internationalen Ärztekongreß zu Budapest, im Jahre 1909, an Hand von 9 Fällen folgenden Satz aufstellen: *„Das Varizellenvirus kann infolge bisher unbekannter Umstände anstatt einer allgemeinen Eruption einen typischen Zoster hervorrufen, und durch diesen Zoster werden die Varizellen auf andere Individuen übertragen.“* :: Natürlich bezog ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen Teil der Zosterfälle.

Die Zahl der Beobachtungen nahm in meinem Krankheitsmaterial ständig zu; sie betrug in 1918 14 Fälle, und gerade der 14. Fall, bei dem gleichzeitig Zoster und Varizellen auftraten, und der nach 14, bzw. 16 Tagen (das heißt entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen) von zwei weiteren Erkrankungen an Varizellen gefolgt wurde, veranlaßte mich in 1918 nochmals, meine Erfahrungen zu veröffentlichen; denn durch diesen Fall erschien mir die Richtigkeit meiner in 1909 geäußerten Meinung als vollkommen erwiesen, das heißt ich war der Ansicht, daß meine rein klinischen Beobachtungen außer jeden Zweifel bewiesen haben, daß das bisher unbekannte Varizellenvirus unter gewissen Umständen sich als reine Zostereruption manifestieren kann, und ich hielt es für sehr fraglich, ob wohl ein Teil der von Dermatologen publizierten Zoster-generalisatus-Fällen nicht eine mit meinem 14. Fall analoge Ätiologie haben könnte.

Dies ist die kurz zusammengefaßte Geschichte der Frage bis zu dem Jahre 1918, und seither hat sich mir eine ganze Reihe aus- und inländischer Kollegen als Mitarbeiter zu dem weiteren Ausbau dieser in pathologischer Hinsicht *nicht unwichtigen* Frage angeschlossen, und die in der Weltliteratur in über *50* Artikeln niedergelegten mehr als *200* Beobachtungen erlauben mir heute die Frage auf erweiterter Grundlage zu erörtern.

Die Sichtung der aus der Literatur gesammelten Fälle und meiner eigenen Beobachtungen zeigt, daß meistens die *primäre*

Erkrankung ein in der Familie oder in deren Umgebung bei einem Kind oder einem Erwachsenen auftretender *typischer Zosterfall* war; auf diesen folgten dann nach *8—20 Tagen* (im Durchschnitt nach 2 Wochen), also entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen, bei einem oder bei mehreren Kindern der betreffenden Familie bzw. in deren Umgebung Erkrankungen an *typischen Varizellen,* und zwar unter solchen Umständen, durch welche eine *andere* Infektionsquelle ausgeschlossen werden konnte. Sowohl die an Varizellen wie die an dem primären Zoster erkrankten Personen hatten mit einigen wenigen Ausnahmen Varizellen *noch nicht* überstanden, oder falls es sich um Erwachsene handelte, so hatten sie die Windpocken im Kindesalter durchgemacht.

Der Zusammenhang zwischen Herpes zoster und Varizellen erscheint am häufigsten entsprechend diesem Typus I (siehe Abb. 1). *Henri Netter,* der in seiner in 1921 erschienenen

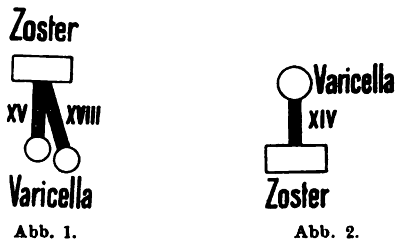


Abb. 1. Abb. 2.

Das Oblong bezeichnet den Zoster, die Kreise die Varizellen. Die den Säulen beigefügten römischen Ziffern drücken die genaue Zahl der zwischen den zwei Erkrankungen verstrichenen Tage aus.

Dissertation das Material seines Vaters zusammenfaßte und die Angaben der Weltliteratur tabellarisch ordnete, konnte 87 derartige Fälle feststellen; heute hingegen ist die Zahl derselben schon *erheblich* mehr. Bei dem viel seltener beobachteten Typus II sind die *Varizellen die primäre Erkrankung* und werden durchschnittlich nach 14 Tagen von einem Herpes-zoster-Fall gefolgt (siehe Abb. 2). Ich konnte bloß einen hierher gehörigen Fall beobachten; ,in der Zusammenstellung von *H. Netter* sind bis 1921 insgesamt 15 Fälle aufgezählt.

Vergleichen wir die beiden Typen auf Grund der Tabellen von *H. Netter,* so ergibt sich, daß aus der Gesamtzahl von 102 Beobachtungen *85,5% auf Typus I, 14,5% auf Typus II entfallen,* und ungefähr dieser Prozentsatz ist auch bis zur Gegenwart gültig.

Die erwähnten Daten beweisen schon durch die imponierende Zahl der Beobachtungen den ätiologischen Zusammenhang, und schließen eine zufällige Koinzidenz aus; als weitere

Beweise für die Identität der Ätiologie dienen die folgenden interessanten und wichtigen Beobachtungen:

a) Es wurde beobachtet, daß *nach einer primären Erkrankung an Varizellen nach ungefähr zwei Wochen bei einer anderen Person ein Zoster auftrat, und nach weiteren zwei Wochen erkrankte eine dritte Person an Varizellen.* [*Feers*[1]) Beobachtung aus Zürich (1920) und der Fall von *A. Netter*[2]) (siehe Abb. 3 und 4).]

b) Andererseits wurde beobachtet, daß als *primäre Erkrankung ein Zosterfall auftrat; auf diesen folgte dann nach etwa zwei Wochen bei einer zweiten Person eine Erkrankung an Varizellen, und diese wurde dann nach weiteren zwei Wochen bei einer dritten Person von einer Zostereruption gefolgt.*

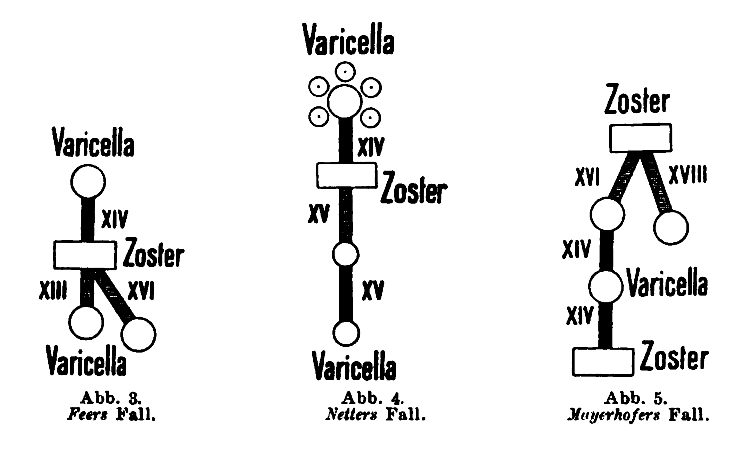


Abb. 3. *Feers* Fall. Abb. 4. *Netters* Fall. Abb. 5. *Mayerhofers* Fall.

[*Mayerhofers*[3]) Fall (1923) aus der Wiener Klinik von *Pirquet* (siehe Abb. 5).]

c) Ferner wurde beobachtet, daß *auf einen Varizellenfall als primäre Erkrankung nach zwei Wochen bei einer zweiten und dritten Person Varizellen bzw. Zoster auftraten.* Dies beobachteten *Durand* und *Netter*[4]) in Paris im Jahre 1920; dieser Fall ist wertvoll, weil auf den ersten Varizellenfall nach etwa zwei Wochen drei Erkrankungen folgten, und zwar zwei Varizellen und ein Zoster (siehe Abb. 6).

d) Es wurde zwar bisher nicht beobachtet, daß auf einen Zosterfall nach ungefähr zwei Wochen bei zwei anderen Per-

---

[1]) Schweiz. med. Wschr. 1920. Nr. 3.

[2]) Académie de Médicine. (Paris) 1920. 29. Juni.

[3]) Wiener med. Wschr. 1923. Nr. 24.

[4]) *H. Netter*, Identité d'origine entre un certain nombre de zonas et la varicelle. Paris 1921.

sonen Varizellen und Zoster aufgetreten wären[1]) (siehe Abb. 7), doch kennen wir den Fall von *Magda Frey* aus der Breslauer Kinderklinik[2]), *bei dem auf einen Zoster nach sieben Tagen bei einem anderen Kind wieder ein Zoster folgte, und bei diesem Kind waren außer der Zostereruption auf verschiedenen Hautpartien einzelne zerstreute Bläschen zu sehen; nach 15 bzw. nach 16 Tagen traten dann bei zwei anderen Kindern typische Varizellen auf* (siehe Abb. 8).

Inwiefern können nun unsere sich auf die Klinik der Varizellen und des Zosters beziehenden Kenntnisse zur Unterstützung bzw. Befestigung meiner ätiologischen und pathologischen Folgerung herangezogen werden?

Schon vor längerer Zeit fiel es einzelnen Beobachtern auf, daß bei Varizellen die Bläschen auf einzelnen Hautpartien eine

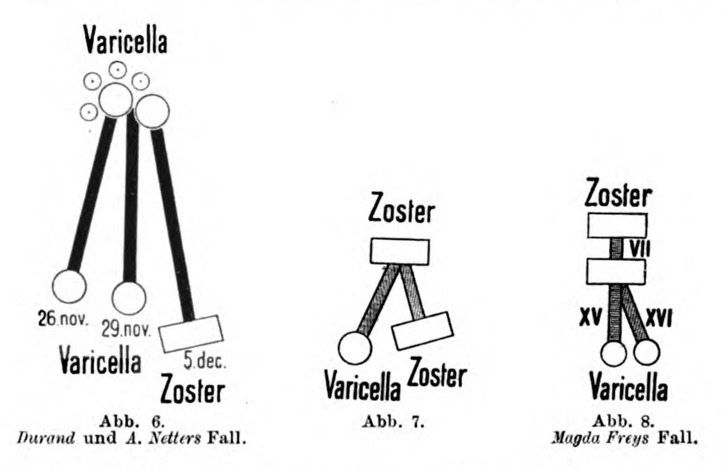


Abb. 6. *Durand* und *A. Netters* Fall.

Abb. 7.

Abb. 8. *Magda Freys* Fall.

an Zoster erinnernde Anordnung aufweisen können. So erwähnt dies *Henoch* in 1892, und dieselbe Bemerkung macht *Thomas* in dem Sammelwerk von *Ziemßen, Jennings* in dem amerikanischen Sammelwerk der Pädiatrie von *Keating*, ferner *Svoboda* in *Pfaundler-Schloßmanns* Handbuch, und *Jochmann* in seinem bekannten Werk. Diese Beobachtung ist also *keine neue*, bloß die Erklärung war eine unrichtige, indem man im allgemeinen die gruppenförmige Anordnung der Varizellenbläschen an einzelnen Prädilektionsstellen der Haut auf die Hautspannung bzw. den Druck der Bekleidung zurückführte.

Betrachten wir nun jene sich auf den Zoster beziehenden

---

[1]) Während der Drucklegung meines Artikels kam mir der Fall *A. Bergerons* zur Kenntnis, bei dem auf einen primären Zoster nach 17 Tagen bei 2 anderen Kindern Zoster und Varizellen auftraten. Publiziert durch *A. Netter* in der Société de Pédiatrie (Paris) im Nov. 1922.

[2]) Jahrb. f. Kinderh. Bd. 92. 1920.

Tatsachen, die bei der Beurteilung der Frage als beachtenswert erscheinen.

In 1893 beschrieb *Tenneson* eine bis dahin unbekannte Form des Zosters, bei welcher neben einer mit Fieber einhergehenden typischen Zostereffloreszenz auf den verschiedensten Stellen der Haut, auf dem Rumpf, den Gliedern, am Kopf, ja sogar auf der Mundschleimhaut regellos zerstreute Bläschen mit wasserklarem Inhalt auftraten, und zwar gleichzeitig mit der Zostereruption. Aus den Bläschen entstanden in kurzer Zeit Krusten, und nach dem Abfallen der Krusten verschwanden sie spurlos. *Tenneson* benannte diese Bläschen „*Vesicules aberrantes*". *Molinié, Haßlund, Beyer, Weidenfeld, Ehrmann, Kreibich,*

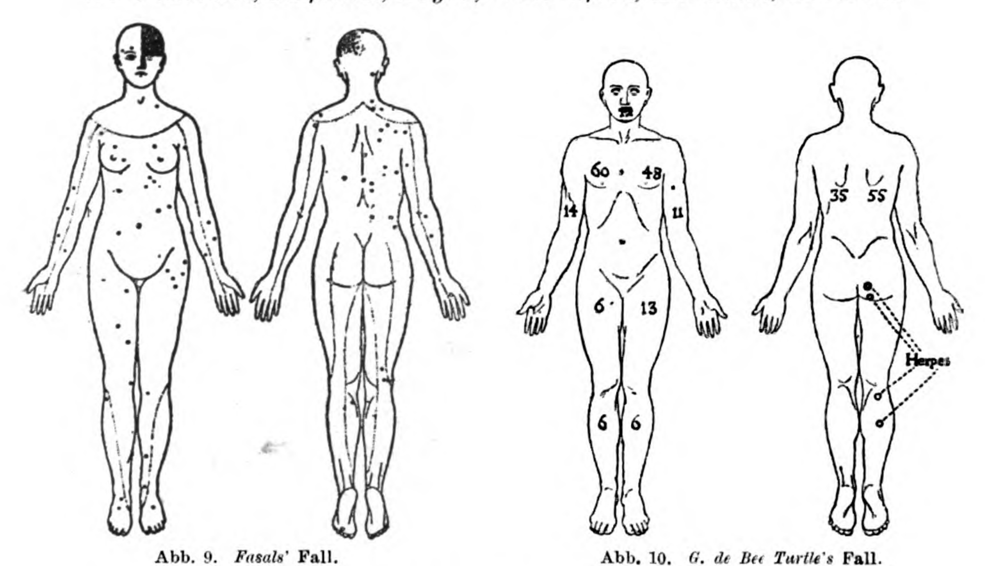


Abb. 9. *Fasals'* Fall.

Abb. 10. *G. de Bec Turtle's* Fall.

Ullmann und *Fasal,* sowie in neuester Zeit (1923) *Parounagian* und *Goodman* (Nr. 4) berichten über ähnliche Erfahrungen, und diese Fälle werden von den Dermatologen als „*Herpes zoster generalisatus*" bezeichnet. Dieser Zoster generalisatus darf nicht verwechselt werden mit jenen Zosterfällen, bei welchen die Eruption auf verschiedenen, voneinander räumlich getrennten Nervengebieten auftritt (*Colombinis* Fall), welche Fälle in der Dermatologie als *Zona universalis* benannt werden. In welch auffallend großer Zahl diese verirrten Bläschen in einzelnen Fällen auftreten können, illustriert besonders der Fall *Fasals*[1]), der Fall von *Parounagian* und *Goodman*[2]), sowie *Turtles* Fall[3]) (siehe Abb. 9, 10 und 11).

[1]) Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. 95. Bd.

[2]) Arch. of Dermat. and Syphilodology. Vol. 7. No. 4.

[3]) The Lancet. 1921. Vol. cc.

Daß diese sogenannten „*Vesicules aberrantes*“ in einem Teil der Fälle nichts anderes als Varizellenbläschen sind, habe *ich* als *erster* erkannt und durch meinen schon erwähnten Fall aus dem Jahre 1918 in ganz eindeutiger Weise demonstriert.

Dieser für die Beweisführung besonders wertvolle **Fall** war der folgende:

Der 8jährige Knabe V. G. wurde am 28. März 1918 in eine der internen Abteilungen (20 Betten) des Stefanie-Kinderspitals aufgenommen. Der Knabe erkrankte vor 4 Tagen, und nach den Angaben der Mutter bestanden die am rechten Fußrücken und Unterschenkel befindlichen Bläschengruppen sowie die am Rumpf und an den Gliedern zerstreuten einzelnen Bläschen seit 2 Tagen. Von akuten Exanthemen hatte das Kind nur Scharlach überstanden.



Abb. 11. *Parounagian's* Fall.

Der Knabe ist gut genährt und gut entwickelt. Morgentemperatur am Tage der Aufnahme 38,5° C, in den späten Abendstunden steigt die Temperatur bis 39,2°. *Am rechten Fußrücken, vom unteren Drittel des Unterschenkels bis zu den Zehenspitzen, sind ausschließlich auf der Streckseite erbsengroße eng aneinander liegende, teilweise bis zu Bohnengröße zusammengeschmolzene, in Gruppen geordnete Bläschen mit wasserklarem Inhalt zu sehen, welche die Dorsalfläche des Fußes mit Ausnahme der 4. und 5. Zehe und des rechten Fußrückenrandes vollständig bedecken.* Die Haut ist kaum gerötet, die einzelnen Bläschen bilden regelrechte Halbkugeln, nabelförmige Einziehungen sind nicht zu sehen; die durch Verschmelzung benachbarter Bläschen entstandenen größeren Bläschen haben eine ovale bzw. unregelmäßige Gestalt. *Auf dem ganzen Körper, einschließlich der behaarten Kopfhaut, sind zerstreute meist kümmerhaft entwickelte Bläschen von der Größe eines Hirsenkornes bis zu einer Linse zu sehen; einzelne Bläschen beginnen schon einzutrocknen.* Auf der Streckseite sind die Bläschen anscheinend in größerer Zahl

vorhanden; die *Gesamtzahl* dieser zertreuten Bläschen beträgt etwa *100*. Auch diese zerstreuten Bläschen weisen keine nabelförmigen Einziehungen auf. Auf der Bindehaut und auf der Mundschleimhaut sind keine Bläschen zu finden. Das Allgemeinbefinden ist ein ziemlich gutes, doch schmerzt der mit Bläschen dicht besäte Fuß. (S. Abb. 12.)

Diagnose: Zoster (Blaschko: „Zoster im vierten Lumbalgebiete"). Bezüglich der zerstreuten Bläschen war ich bei der Aufnahme nicht im klaren, ob ich dieselben als *aberrierte* Zosterbläschen *(Zoster generalisatus)* oder aber als eine schwach entwickelte Varizelleneruption auffassen soll; das Bild erinnerte *sehr* an letztere. Der Knabe wurde absichtlich auf die interne Abteilung gelegt und nicht isoliert, denn ich nahm an, daß, falls es sich wirklich

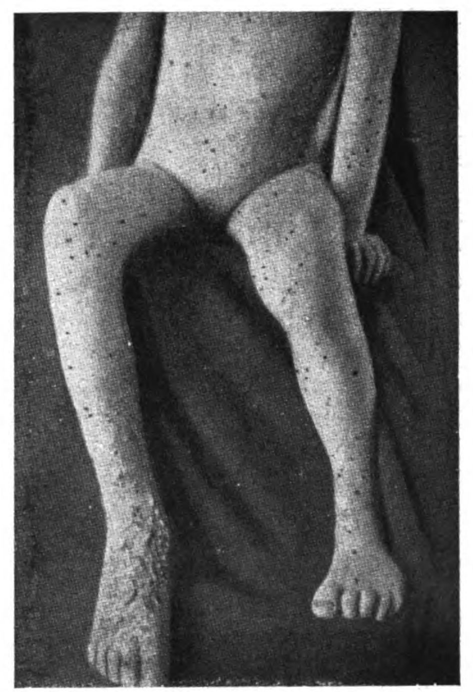


Abb. 12. Mein Fall.

um Varizellen und eine durch dieselben hervorgerufene Zostereruption handelt, eine Infektion einzelner anderer Spitalskranker Kinder derselben Abteilung kaum ausbleiben wird. In diesem Fall war der Eintritt von Erkrankungen an Varizellen bei den Kranken der Abteilung nach Ablauf von ungefähr 2 Wochen, d. h. für Mitte April, zu erwarten.

In den folgenden 2 Tagen betrug die Temperatur im Mastdarm maximum 38,2°; am Fußrücken war stellenweise ein auffallendes Zusammenfließen der Bläschen zu beobachten, am Rumpf an den Gliedern und an der behaarten Kopfhaut entwickelten sich stellenweise noch neue Bläschen, während ein Teil der bereits am Tage der Aufnahme vorhandenen Bläschen zu inkrustieren begann. Der Knabe befindet sich wohl, der Fuß schmerzt schon kaum.

Am 31. sind schon alle zerstreuten Bläschen zu Krusten umgewandelt, und auch die Zostereruption am Fuß und am Unterschenkel beginnt einzutrocknen.

Am 10. April haben sich die Zosterkrusten von der Haut abgelöst und an ihrer Stelle ist die blaßrote Epidermis zu sehen.

Die Stellen, wo sich die zerstreuten Bläschen befanden, sind nach dem Abfallen der Krusten kaum wahr zu nehmen.

Am 11. April traten auf einem der Betten des Nachbarkrankensaales, bei der wegen Genu valgum rachiticum zwecks Osteotomie aufgenommenen 8jährigen Ilona H. typische Varizellen mittlerer Intensität auf, und am 13. April war bei einem 8jährigen, wegen Empyema thoracis operierten Mädchen dasselbe Auftreten von typischen Varizellen, ebenfalls von mittlerer Intensität, zu beobachten. Bemerkt soll werden, daß die beiden benachbarten Krankensäle durch einen gemeinsamen Zwischenraum verbunden sind, in dem sich die außer Bett befindlichen Kranken tagsüber aufhalten, die Mahlzeiten einnehmen, und die Türen beider Säle werden ständig offen gehalten, damit die Krankenschwester die Patienten in beiden Sälen stets überwachen kann. Betonen möchte ich ferner, *daß es zu jener Zeit auch auf allen übrigen Abteilungen des Spitals keinen einzigen Varizellenfall gab, und daß sowohl auf der betreffenden Abteilung wie auf den übrigen Abteilungen des Spitals Erkrankungen an Windpocken seit Monaten nicht vorkamen.* Daß die Varizellen etwa durch Besucher importiert worden wären, können wir vollkommen ausschließen, denn im Sinne der Spitalsregeln ist Kindern der Eintritt in die Krankensäle strengstens untersagt.

Auf Grund dieses Falles halte ich es für sehr fraglich, ob die Fälle von *Fasal*, ferner von *Parounagian* und *Goodman* sowie von *Turtle* wirklich Zoster-generalisatus-Fälle waren (über die übrigen Fälle der Literatur möchte ich mich nicht äußern, da ich die Details derselben nicht kenne), sondern ich bin der Meinung, daß dieselben wahrscheinlich mit meinem Fall analoge Erkrankungen, d. h. *generalisierte Varizelleneruption aufweisende Herpes-zoster-varicellosus-Fälle waren.*

Wenn wir die Abbildungen der Fälle von *Fasal*, von *Parounagian* und *Goodman* und von *Turtle* mit der Photographie unseres Varizellen-Zosterfalles vergleichen (s. Abb. 9, 10, 11 und 12), so ist ohne Zweifel eine auffallende Ähnlichkeit der vier Fälle feststellbar. Bei der Beurteilung des Falles von *Fasal* muß noch besonders der Umstand Bedenken erwecken, daß *Fasal* die „*aberrierten Bläschen*“ folgendermaßen beschreibt: „*Die Bläschen sind zum geringen Teil von wasserklarem Inhalt erfüllt, einige von einem roten Hof umgeben und sehen wie Varizellen aus!*“ Ähnlich beschreiben die *aberrierten* Bläschen *Ehrmann* und *Brandweiner*, sowie die drei amerikanischen Kollegen. Es liegt mir natürlich fern, die Existenz des Zoster generalisatus bzw. der aberrierten Zosterbläschen im allgemeinen verneinen zu wollen, doch ist bei der Beurteilung solcher Fälle eine *strenge Kritik* und *große Vorsicht* notwendig. Dies zeigt z. B. jener Fall, wo *Riehl* (Wien) bei einem Erwachsenen, bei dem ein anderer Dermatolog vor einem Tag einen Zoster generalisatus annahm, eine beginnende Variola-

eruption mit zosterartiger Anordnung der Bläschen an einer Stelle der Haut feststellen konnte. Der weitere Verlauf der Erkrankung, und ob nicht auch bei diesem Falle eine stärkere Varizelleneruption in Betracht kommen konnte, ist mir nicht bekannt, da der Fall nicht eingehend beschrieben wurde. *Riehl* berichtete nämlich über diese Beobachtung nur in einigen Worten im Laufe einer Diskussion, die im Anschluß an die Vorstellung eines Zoster-generalisatus-Falles durch *Lipschütz* in der Sitzung vom 28. April 1909 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft entstanden war.

Daß die Zosterfälle sich zeitweilig in auffallender Weise häufen, bemerkten einzelne Dermatologen schon in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. So betont dies *Tilbury Fox* schon im Jahre 1871, und *S. C. Chew* erwähnt dieses zeitweilig gehäufte Auftreten des Zoster ebenfalls schon in den 70er Jahren in der „Baltimore Clinical Society", indem er schreibt: *„It seemed as if were in a wave* (Welle) *of zoster"*. Über eigentliche Zosterepidemien wird erst seit 1889 berichtet, seitdem der aus Ungarn gebürtige Wiener Dermatologe *Kaposi* in der Jahressitzung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft seinen Vortrag *„Über die jüngste Zosterepidemie und zur Ätiologie des Zoster"* hielt. Er begann denselben mit folgenden Worten: *„Wer hat von einer Zosterepidemie gehört oder gelesen?"* Nach diesem Vortrag war das gehäufte Auftreten von Zosterfällen besonders in den Monaten März und April sowie im Oktober und November zu beobachten, und *Kaposi* ist der Ansicht: *„daß der Zoster überhaupt de norma vorwiegend in kleinen Epidemien auftritt"*.

Die Kenntnis obiger Angaben veranlaßte mich, *die Häufigkeit des Auftretens von Zosterfällen* in Budapest zu studieren und mit *den Kurven der Varizellenepidemien* zu vergleichen; dadurch hoffte ich auf jene wichtige Frage eine Antwort zu *erhalten, ob der Zoster varicellosus einen beträchtlichen Teil aller Zosterfälle mit infektiöser Ätiologie ausmacht oder nicht.* Zu diesem Zweck stellte ich aus meiner klinischen Ambulanz, die einen *sicheren* Rückschluß auf die Epidemien der Hauptstadt erlaubt, die Zahl der Varizellenfälle in den letzten zehn Jahren Monat für Monat zusammen, und auf Grund meiner Daten konstruierte ich die Kurve der Erkrankungen an Varizellen und verglich dieselben mit der Zosterkurve der Hauptstadt im selben Zeitraum. Die Zahlen der letzteren wurden teils aus meinem Krankenmaterial, teils aus dem reichen poliklinischen Material der Dermatologischen Universitätsklinik Professor *Nékáms* gewonnen; in dieser Klinik

konzentriert sich so ziemlich das dermatologische Krankenmaterial der Hauptstadt. Betrachten wir nun den Verlauf beider Kurven und das Verhältnis derselben zueinander, so ist zu entnehmen, daß, während von 1913 bis 1918 die beiden Kurven regellos und unabhängig voneinander verlaufen, *von 1919 bis 1923 doch ein ausgesprochener Parallelismus festzustellen ist* (s. Abb. 13).

Ich möchte zwar aus dieser Tatsache überhaupt keine Schlüsse ziehen, doch halte ich sie für beachtenswert. Jedenfalls wäre es erwünscht, daß wir in dieser Richtung auch weiterhin Studien anstellen und daß solche Untersuchungen auch am Krankenmaterial anderer Großstädte durchgeführt werden sollen; denn so könnte vielleicht doch jene Frage geklärt werden, *in welchem Prozentsatz* der Zoster varicellosus in der Gesamtzahl der Zosterfälle vorkommt.

Die bisher angeführten Argumente wurden durch die Beobachtung am Krankenbette, also durch die „*Observation pure*" gewonnen, und durch dieselben erscheint die Existenz des Zoster varicellosus als vollkommen erwiesen. Bei den einzelnen Zoster-varicellosus-Fällen hingegen können wir die varizellogene Ätiologie auf Grund der erwähnten Argumente, selbst wenn „*Vesicules aberrantes*" vorhanden sind, nur ahnen; um die Zostereruption unabhängig von allen Nebenumständen als Zoster varicellosus sicher erkennen zu können, wären eingehende hämatologische Untersuchungen und in größerer Zahl durchgeführte Komplementbindungsversuche notwendig. Aus den Untersuchungen von *Kolmer, Dold* und *Langer* geht nämlich hervor, daß aus Varizellenkrusten mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte sowie alkoholische Extrakte mit Seren von Varizellenrekonvaleszenten Komplement binden. Alle drei Autoren betonen die Spezifität der Reaktion, und daß die entsprechenden Antikörper etwa in der 6. Woche nach Beginn der Krankheit sich erheblich vermindern und dann auch bald vollkommen verschwinden. *Magda Frey* wies als erste auf Grund dieser Beobachtungen darauf hin, daß die Komplementbindungsreaktion geeignet wäre, den ätiologischen Zusammenhang einzelner Zosterfälle mit den Varizellen zu beweisen. *Cornelia de Lange*[1]) aus Amsterdam konnte bereits über ein positives Ergebnis berichten; denn sie konnte feststellen, daß das am 25. Krankheitstage entnommene Serum eines Zosterkranken, der eine Reihe von Erkrankungen an Varizellen hervorgerufen hatte, mit Varizellenantigen starke Hemmung gab; ebenso re-

---

[1]) Kl. Wschr. 2. Jahrg. Nr. 14.

agierte das betreffende Antigen mit Varizellenserum, während bei Kontrollfällen die Reaktion negativ ausfiel.

Die bisherigen Ergebnisse unserer schon einige Monate vor dem Erscheinen ihrer Publikation begonnenen Untersuchungen sind folgende:

Zwischen den aus Zosterbläschen hergestellten Antigenen und den Seren von Varizellenrekonvaleszenten war keine Komplementbindung nachweisbar.

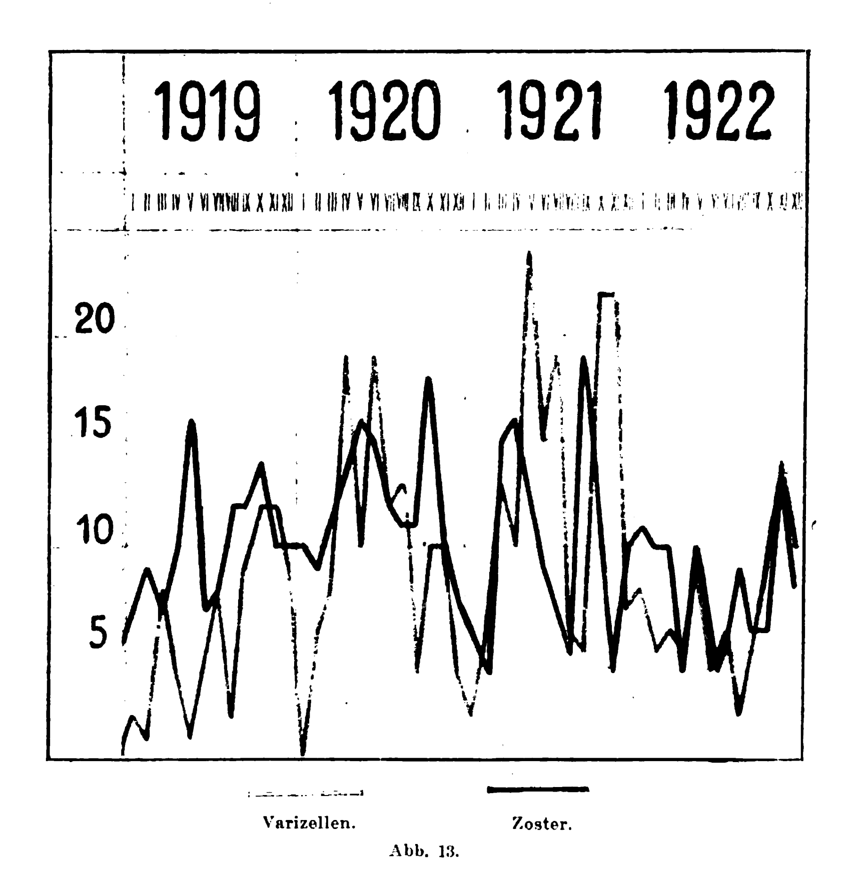


Abb. 13.

Mit Varizellenkrusten und Zosterserum wurden in vier Fällen Komplementbindungsversuche ausgeführt.

Bei Verwendung von aktivem Serum war das Ergebnis einmal ++++ positiv, zweimal negativ.

Mit inaktivierten Seren fiel die Reaktion einmal ++++ positiv, einmal ++ und einmal + positiv aus. (In je einem Fall wurde nur aktives bzw. nur inaktiviertes Serum untersucht.)

Außerdem wurden in 8 Fällen Komplementbindungsver-

suche zwischen Varizellenantigen und Varizellenrekonvaleszentenserum angestellt.

In Übereinstimmung mit den bisherigen Publikationen konnten auch wir feststellen, daß zur Herstellung der Extrakte sich am besten die im Beginn der Eintrocknung befindlichen Krusten (6.—8. Krankheitstag) eignen, daß die Antikörper erst nach der ersten Krankheitswoche, besonders in der zweiten bis dritten Woche nachweisbar sind, und daß negative Befunde nicht zu verwerten sind; denn einzelne Antigene sind trotz vollkommen gleicher Herstellungsweise ganz unbrauchbar. Andererseits fällt die Reaktion manchmal auch zwischen Varizellenserum und guten Extrakten negativ aus.

Im Gegensatz zu *Langer* gelang es uns bisher nicht, mit alkoholischen Extrakten positive Ergebnisse zu erzielen, und wir fanden, daß inaktivierte Sera geeigneter sind, denn es kam öfter vor, daß die Reaktion mit inaktiviertem Serum positiv, mit aktivem hingegen negativ ausfiel. Bemerkt muß ferner werden, daß wir im Laufe unserer bisher relativ kleinen Anzahl von Untersuchungen öfters beobachten konnten, daß bei einzelnen inaktivierten Kontrollseren mit Varizellenantigen partielle, ja sogar einmal vollkommene Komplementbindung eintrat. Die betreffenden Sera zeigten keine Eigenhemmung, und durch die Gebrauchsdosis des Antigens wurde die Hämolyse keineswegs beeinflußt; doch fiel uns auf, daß nur bei einzelnen Antigenen solche Hemmungen vorkamen, bei anderen hingegen nicht. Ob der Fehler im Antigen zu suchen ist oder ob die betreffenden Antikörper doch auch in den Seren von Individuen, die Varizellen schon vor längerer Zeit überstanden haben, vorhanden sein können, wäre erst durch weitere Untersuchungen zu entscheiden. Durch diese Untersuchungen sollten die optimalen Versuchsbedingungen erforscht werden; denn jede Komplementbindungsreaktion ist ja nur innerhalb gewisser, durch qualitative und quantitative Bedingungen bestimmter Grenzen spezifisch und verwertbar. Derartige Untersuchungen werden jedoch dadurch sehr erschwert, daß das Antigen auf einmal in größerer Menge hergestellt werden müßte, wozu ein sehr großes Krankenmaterial notwendig wäre.

Wünschenswert wären ferner Übertragungsversuche auf die Hornhaut des Kaninchens, um zu untersuchen, ob durch den Bläscheninhalt gewisser Zosterfälle auf der Hornhaut des Kaninchens dieselben pathologischen Veränderungen hervorgerufen werden können wie durch die Inokulation mit Bläscheninhalt von Varizellenkranken [siehe die histologischen

Untersuchungen von *Luger* und *Larder* 1921[1])]. Meines Wissens beschäftigt sich *Knöpfelmacher* in Wien eingehend mit solchen Hornhautinokulationen sowohl bei Varizellen wie bei Herpes zoster. Diese Untersuchungen sind auch bei uns wie auch anderwärts im Gange, die Ergebnisse sind aber bisher spärliche und noch nicht entsprechend verwertbar, so daß die Diagnostik sich einstweilen auch weiterhin mit der *„Observation pure"* begnügen muß.

Hier wollen wir erwähnen, daß *Ernst Balogh* (Budapest 1923) bei fünf zur Obduktion gelangten Varizellenfällen in der Bindegewebskapsel der Intervertebralganglion mit kleinen Blutungen einhergehende, geringgradige, aber sicher frische Entzündungserscheinungen beobachtete und auf Grund seiner histologischen Befunde die Varizelleneruption auf vasomotorische Ernährungsstörungen der Haut zurückführt; er ist der Ansicht, daß seine Konklusionen mit meiner klinischen Feststellung gut übereinstimmen, daß nämlich eine segmentäre Anordnung der Varizelleneruption bei jenen Fällen eintritt, wo das Virus der Varizellen einzelne Ganglione oder deren Umgebung zu pathologischer Funktion reizt, welche Ansicht sich mit der von *Blaschko* und *Jadassohn* für die Entstehung der Zostereruption angegebenen Erklärung vollkommen deckt.

Es sollen nun die in der Literatur gegen meine Folgerungen erhobenen Einwände besprochen werden.

S. J. Cantor erwähnt im *„British med. Journal"* (1921), daß die *Weihnachtsinsel (Christmas Island, Straits Settlements)* in den letzten 20 Jahren vollkommen varizellenfrei war, während Zosterfälle in diesem Zeitraum ziemlich häufig vorkamen; nach seiner Ansicht wäre dies ein die Richtigkeit meiner Folgerung in Frage stellendes Argument. Nachdem ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen, wenn auch beträchtlichen Teil aller Zosterfälle infektiösen Ursprunges bezog, verliert der Einwand *Cantors* viel an Bedeutung und kann *kein* entscheidendes Argument bei der Beurteilung der Frage bilden.

Z. Barabás (Budapest) wirft im *Jahrbuch für Kinderheilkunde 1923* die Frage auf, *ob durch das Überstehen eines Zoster Immunität gegenüber Varizellen erworben werden kann und umgekehrt.* Er beschreibt zwei Beobachtungen; bei einem 2jährigen Kinde sah er 8 Monate nach der Varizellenerkrankung eine Zostereruption, bei dem anderen Fall (1½ Jahre alt) folgten die Varizellen 9 Monate nach einem Zoster; er zitiert

[1]) Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1921.

ferner meinen 7. Fall, wo das 6 Jahre alte, an Zoster erkrankte Kind, das bei zwei anderen Kindern nach 15 bzw. 16 Tagen Varizellen verursachte, laut den Angaben der Mutter vor drei Jahren Varizellen bereits überstanden hatte. Nachdem *Barabás* seine Fälle während beider Erkrankungen selbst beobachtet hatte, kann die Richtigkeit seiner Angaben nicht bezweifelt werden; doch können dieselben *nicht* als Gegenargumente verwendet werden, denn ich beziehe ja die varizellogene Ätiologie nur auf eine Gruppe der Zosterfälle. Daß bei den Fällen dieser Gruppe das Überstehen des Zoster *tatsächlich* gegenüber Varizellen *Immunität verleiht*, ist aus den mit Zosterbläscheninhalt durchgeführten Impfversuchen von *Kundratitz* zu ersehen

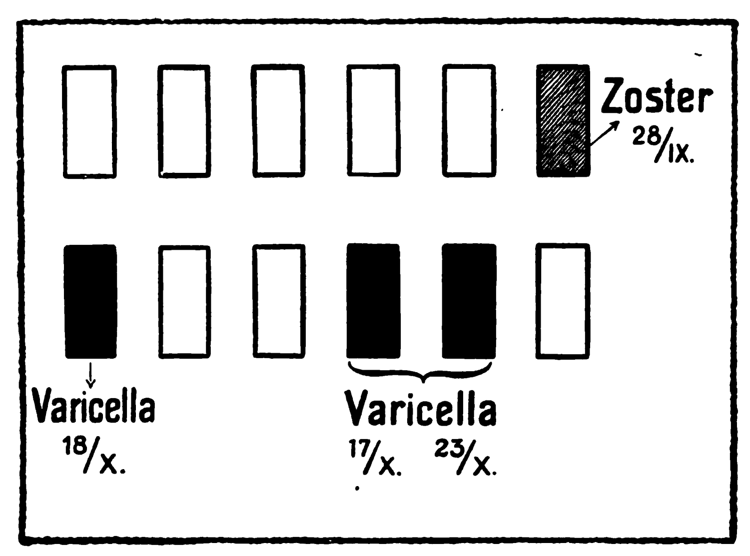


Abb. 14. Auf die 3 Varizellenfälle folgten noch zahlreiche weitere Erkrankungen.

[Wien 1923[1])]. *Kundratitz* impfte mit dem klaren Inhalt von Zosterbläschen 3 Fälle kutan, einen Fall intrakutan. Bei den kutan geimpften Fällen entstanden nach 11 Tagen in der Umgebung der Impfstelle hirsenkorngroße Bläschen, die nach zwei bis drei Tagen eintrockneten; bei dem intrakutan geimpften Fall entstand am vierten Tag eine Rötung und Infiltration, die mehrere Tage lang bestand und dann verschwand. Die ersteren hielt er zwischen varizellenkranken Kindern, ja er legte sie sogar in gemeinsame Betten, dennoch kam es zu keiner Infektion; der letztere wurde ebenfalls der Infektion ausgesetzt und erkrankte an Varizellen. Was meinen Fall Nr. 7 anbetrifft, so

---

[1]) Mitteilungen der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderh. 1922. Nr. 3. Wien.

wurde das Überstehen der Varizellen bloß von der Mutter behauptet, und aus diesem Fall können um so weniger Schlüsse gezogen werden, da ich bei der Beschreibung desselben ausdrücklich erwähnt habe, daß die Angaben der Mutter *nicht vollkommen zuverlässig* sind.

Die Varizellen-Zosterfrage hat ihre praktische Bedeutung, denn auf Grund meiner Veröffentlichungen muß *jeder Zosterfall in der Praxis als verdächtig betrachtet werden:* denn wir sahen, daß solche Fälle in Kinderspitälern, Internaten zu Massenerkrankungen an Varizellen führen können (s. Abb. 14, 15), so daß *Mayerhofer* treffend bemerkt, „*gerade für die Abhaltung überflüssiger Infektionen von einem Kinderspitale ist die Kenntnis jener erwähnten Infektionsquelle nicht unwichtig.* *Dumoutet* erwähnt (1922[1]), daß in dem alpinen Kinderhospiz zu Chavaniiae, das seit langer Zeit frei von Schafblattern war, durch einen Zosterfall eine kleine Varizellenepidemie verursacht wurde.

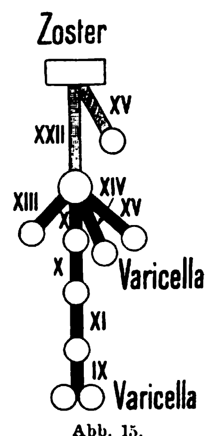


Abb. 15.
Varizellenerkrankungen nach einem Zoster.

Die Grundlage zu dem Krankheitsbild des Herpes zoster varicellosus habe ich *vor 35 Jahren im Beginn meiner Laufbahn* niedergelegt, und ich fühle mich glücklich, nun *im Alter* die Genugtuung zu haben, daß das im Laufe der Zeit von mir ausgebaute Krankheitsbild durch die Fachmänner des In- und Auslandes angenommen wurde. Durch den von mir beschriebenen Zoster varicellosus wird übrigens unsere bisherige Auffassung über den Zoster (*Jadassohn* usw.) nicht geändert, denn es ist ja schon seit langer Zeit bekannt, daß der Zoster keine ätiologisch einheitliche Erkrankung darstellt.

---

[1]) Arch. de Médicine des Enfants. Paris. 1922.

III.

Fettgewebe und Fieber.

Von

Prof. AD. CZERNY.

Jeder Arzt, der fortlaufend Kinder zu beobachten Gelegenheit hat, weiß, daß es solche gibt, welche bei jeder infektiösen Erkrankung sehr hoch fiebern, und andere, die bei gleichen Befunden nur geringe Temperaturanstiege aufweisen oder sogar fieberfrei bleiben. Ich habe diesen Vorgängen bei Kindern mit exsudativer Diathese Beobachtung geschenkt. Die häufigen Infekte im Nasenrachenraum, unter denen sie leiden, bilden ein gutes Beobachtungsmaterial. Studien über den Einfluß der Ernährung führten mich zu der Überzeugung, daß die Reaktion mit hohen oder niederen Körpertemperaturen von der Art der Ernährung abhängig ist. Es gelang mir zu zeigen, daß man bei Vermeidung einer Mästung und der einseitigen Ernährung mit Milch und Eiern bei Kindern mit exsudativer Diathese die Reaktion mit hohen Körpertemperaturen zum Erlöschen bringen oder bei frühzeitigem Eingreifen verhüten kann.

Diese interessante Erfahrung fand bisher wenig Beachtung. In der Kinderheilkunde beschäftigte man sich relativ viel mit der Frage, ob sich auf alimentärem Wege ein Fieber erzeugen läßt. Ob sich aber durch die Art der Ernährung auf Fieberreaktionen ein hemmender Einfluß ausüben läßt, wurde dagegen niemals diskutiert. Mir erscheint dies wichtig, und zwar nicht nur für die Therapie der exsudativen Diathese, sondern auch für die Beurteilung der Bedeutung des Fiebers bei jeder Infektionskrankheit, welche ein solches auslöst. Die Lehre, daß das Fieber nur eine nützliche Abwehrmaßregel des Organismus bildet und deshalb nicht bekämpft werden soll, ist wahrscheinlich eine der Ursachen, weshalb in der letzten Zeit das Problem, ob zwischen dem Ernährungszustand und der

Fieberreaktion ein Zusammenhang besteht, wenig Beachtung fand. Wer sich nicht von theoretischen Überlegungen leiten läßt, sondern am Krankenbett beobachtet, kann niemals zu der Überzeugung gelangen, daß die Fieberreaktionen unter allen Umständen nur ein für den Kranken nützlicher Vorgang sind. Auch Durchfall ist zweifellos eine Abwehrmaßregel des Organismus, um Schädlichkeiten aus dem Darm zu entfernen. Doch kann ein Kind an den Folgen eines Durchfalles zugrunde gehen. In gleicher Weise dürfen wir auch die Fieberreaktion einschätzen. Selbst wenn sie bis zu einem gewissen Grade Abwehr des Organismus bedeutet, so kann sie doch selbst zu seiner Schädigung beitragen. Solche Überlegungen veranlaßten mich stets, bei Fiebertemperaturen mit starker Rückwirkung auf das Befinden der Kranken für die antipyretische Behandlung einzutreten.

Große Beachtung fand bei Fieberprozessen der Eiweißabbau. Relativ wenig wird dagegen der Abbau des Fettes berücksichtigt. Seine Größe und Schnelligkeit scheint mir aber die deletäre Wirkung bei schweren Fieberprozessen zu beeinflussen. Darauf weist schon die Erfahrung hin, daß fette, pastöse Kinder bei Infekten am schwersten bedroht sind. Vermeiden wir durch die Art der Ernährung das Zustandekommen eines pastösen Zustandes, so setzen wir auch die Gefahr der fieberhaften Zustände herab. Damit ist auch gleichzeitig gesagt, daß nicht jede Adipositas bei Fieber gleichbedeutend ist. Ich habe schon bei anderer Veranlassung angeführt, daß wir normales, pastöses und myxödematöses Fett unterscheiden müssen. Von diesen drei Fettarten interessiert uns hier am meisten das pastöse. Es hat den Anschein, als ob dieses Fett bei Infekten mit hohen Fiebertemperaturen besonders rasch abgebaut wird. Von diesem Abbau wissen wir zur Zeit nur, daß dabei das Fett aus den Hautdepots schwindet und vorwiegend in die Leber abtransportiert wird, wo es unter Umständen in sichtbaren Mengen abgelagert wird. Die akute Überschwemmung des Organismus mit den Abbauprodukten des Fettes halte ich für einen gefährlichen Vorgang, der einerseits den Exitus letalis beschleunigen kann, andererseits den Anstieg der Körpertemperatur begünstigt. Berücksichtigen wir dabei, daß im Organismus bei Infekten sehr rasch ein Mangel an verfügbaren Kohlehydraten zustande kommt, so wird uns die dominierende Wirkung des Fettabbaues noch verständlicher. Darauf werden wir schon durch die rasch einsetzende Azetonausscheidung hingewiesen.

Abbau des Körperfettes findet bei jeder Abmagerung statt, ohne daß sich dabei Rückwirkungen auf die Körpertemperatur erkennen lassen. Bekannt ist ferner, daß hochgradig abgemagerte atrophische Kinder ceteris paribus niedriger fiebern als Kinder, die von den gleichen Krankheiten bei großer Körperfülle betroffen werden. Nicht die Abbauprodukte des Fettes verursachen also die starken Störungen der Wärmeregulation, sondern nur die Schnelligkeit und Größe des Fettabbaues entscheidet über die Art der Fieberreaktion. Der Organismus wird mit dem Fettabbau leicht fertig, solange er sich langsam abspielt; er erleidet aber eine schwere Störung, sowie er akut davon betroffen wird.

Vielfach geht in der Medizin die Empirie dem theoretischen Verständnis voraus. Dies gilt auch für den Zusammenhang zwischen Fettgewebe und Fieber.

IV.

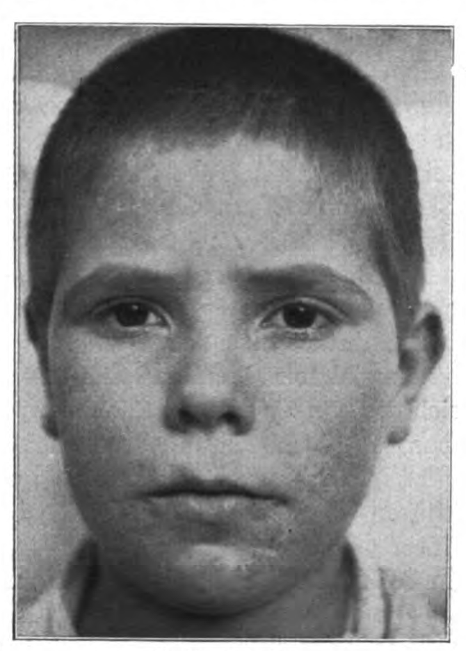
(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

Herdförmiges, trockenes, schuppendes Ekzematoid des Gesichtes.

Von

Prof. E. MORO.

Ein Blick auf nebenstehende Abbildung genügt, um sofort eine Dermatose zu erkennen, der wir im Kindesalter außerordentlich häufig begegnen. Daß sie in der Pädiatrie bisher so



K. H. 10 Jahre.

gut wie unbeachtet blieb, dürfte wohl auf ihr harmloses Wesen zurückzuführen sein. Wenn ich es trotzdem wage, das kleine Hautübel heute einer kurzen Besprechung zu unterziehen, so

geschieht dies nicht zum mindesten deshalb, weil der ausgezeichnete Kliniker, dem dieser Band gewidmet ist, auch bescheidene Beobachtungen zu würdigen weiß und für Fragen und Aufgaben der systematischen Dermatologie lebhaftes Interesse empfindet.

Die Eruptionen, die in der Regel akut auftreten, sind rundliche, meist (aber nicht immer) deutlich erhabene, schwach entzündlich gerötete (blaßrosa gefärbte), auffallend trockene, mit Schuppen bedeckte, ziemlich scharf abgegrenzte Herde auf der unveränderten Haut des Gesichtes. Bevorzugte Lokalisation: Kinn, Umgebung des Mundes, Wangen, Kieferwinkel, Stirn, Ohrläppchen. Ganz selten vereinzelte, kleine Herdchen am Hals und an der Brust. Niemals Nässen, kaum Juckreiz, manchmal leichtes Brennen.

Im Volk sind dafür verschiedene Bezeichnungen im Gebrauch: Zittrich, Zittrach (Bayern), Dürre, Dürrweg (Baden), „Flechten".

Die Träger der Affektion stehen stets jenseits des Säuglingsalters und zeigen in der Regel auffallend zarte Haut. Ausgesprochene Schuppenneigung des behaarten Kopfes besteht dabei nicht. Beziehungen zur exsudativen Diathese oder zu anderen Konstitutionsanomalien sind nicht nachweisbar.

Der Verlauf ist verschieden. Manchmal schwinden die Herde bald; meist bleiben sie jedoch wochen- und monatelang unverändert. Sie kehren oft wieder.

Auffallend ist, daß die Dermatose gehäuft auftreten kann; ja man gewinnt gelegentlich den Eindruck von kleinen Epidemien. Nicht selten werden Geschwister nahezu gleichzeitig davon befallen, und all dies mag dazu geführt haben, das Hautleiden im Publikum vielfach als ansteckend zu betrachten. Man fürchtet, daß sich die Kinder den „häßlichen Ausschlag irgendwo geholt" haben. Die Beobachtung des gehäuften Auftretens der Dermatose ist richtig; aber der daraus gezogene Schluß auf ihren infektiösen Charakter ist nicht zulässig; denn die mikroskopische Untersuchung der Herde auf Pilze und Bakterien führt zu keinem verwertbaren Ergebnis, und eine Übertragung ist niemals einwandfrei beobachtet worden. Eher scheint ein engerer Zusammenhang mit bestimmten Witterungseinflüssen zu bestehen. Die Eruptionen stellen sich mit Vorliebe bei scharfen, trockenen Ostwinden ein, besonders dann, wenn der Witterungswechsel nach wärmeren, feuchten Perioden akut (über Nacht) einsetzt. Damit würde sich auch ohne weiteres der

scheinbar epidemische Charakter der Dermatose erklären. Mit mangelhafter Hautpflege hat sie bestimmt nichts zu tun. Man begegnet ihr auch bei bestgepflegten Kindern. Vielmehr ist daran zu denken, daß schlechtes Abtrocknen des Gesichtes nach dem Waschen (mit Wasser und Seife) vor dem Schulweg ihr Auftreten begünstigt.

Zur systematischen Einordnung der Dermatose, die auf gewisse Schwierigkeiten stößt, stehen von vornherein eigentlich nur zwei Gruppen dermatologischer Krankheitsformen zur Wahl: Pityriasis und Ekzem.

Zweifellos liegt dem Wortsinn nach eine „Pityriasis" vor. Pityriasis heißt Schilferung; und daß diesen Kindern ein Zustand der Haut eigen ist, der sich in einer Neigung zu leichter Schilferung äußert, steht fest. Das merkwürdige Auftreten in umschriebenen Herden würde nicht gegen diese Bezeichnung sprechen, und *Darier*, der in seinem Grundriß der Dermatologie[1]) dieses Hautleiden im Gesichte von Kindern erwähnt, beschrieb es als „Pityriasis simplex". Indes liegt hier in der Regel mehr als eine Pityriasis, mehr als eine einfache Schilferung vor. Die Herde sind meist deutlich erhaben und schwach entzündlich gerötet, was beides über den Rahmen dessen herausreicht, was wir unter einfacher Pityriasis zu verstehen haben.

Zum mindesten besteht eine ebenso große Verwandtschaft der Dermatose zum Ekzem, und man bezeichnete sie früher, wohl vor allem wegen des ausgesprochen herdförmigen Charakters der Eruptionen und ihrer Schuppenbildungen, gern als Ekzema mycoticum oder parasitarium. Diese Bezeichnungen sind aber aus oben genannten Gründen ebenso unzutreffend und abzulehnen wie der auch in dermatologischen Lehrbüchern immer noch mehrfach gebrauchte Ausdruck Ekzema anaemicum, da die Dermatose mit Anämie sicher nichts zu tun hat und sich auch auf blühend aussehender Haut einstellen kann.

Hingegen müssen wir uns mit der Frage der Einordnung des Ausschlages in die große Gruppe des seborrhöischen Ekzems etwas eingehender befassen, da die Betrachtung der Eruptionen erfahrungsgemäß bei der Mehrzahl der Befragten zur Blickdiagnose: Ekzema seborrhoicum geradezu herauszufordern scheint. Indes ist es nicht schwer darzutun, daß die Dermatose kein seborrhöisches Ekzem sein kann, selbst wenn man der

---

[1]) Mit Bemerkungen und Ergänzungen von *Jadassohn* (Springer, 1913).

Vielgestaltigkeit dieser Gruppe die größten Konzessionen zu machen bereit sein wollte. Die Effloreszenzen des seborrhöischen Ekzems zeigen typische Neigung zu serpiginöser Ausbreitung und zentraler Spontanheilung; die jüngeren Randpartien schreiten in Form von Ringen oder Halbringen weiter, während die Mitte abflacht, vergilbt. Gerade das Gegenteil ist bei unserer Dermatose der Fall. Ferner die Lokalisation: hier die eigenartige Beschränkung auf die Gesichtshaut, beim seborrhöischen Ekzem hingegen die Neigung zum Übergreifen auf den Stamm. Und im Gesicht selbst: der Ausgang des seborrhöischen Ekzems vom behaarten Kopf und sein bevorzugtes Auftreten in der Nachbarschaft der Behaarung (Brauen, Lidränder), hier das völlige Freibleiben gerade dieser Gebiete. Endlich aber — was die Hauptsache ist — es fehlt die Seborrhöe, der Status seborrhoicus und damit die Grundbedingung für das Erscheinen dieser Type des Ekzems.

Der Beiname „seborrhoisch" wäre demnach entschieden als verfehlt zurückzuweisen; allein selbst die Berechtigung, die Affektion als Ekzem aufzufassen, kann nicht ohne weiteres zugegeben werden. Unsere Dermatose ist weniger als ein Ekzem; denn es fehlt ihr vollends die Neigung, in Höhentypen überzugehen. Bläschen, Nässen, Borkenbildungen, Polymorphie werden niemals beobachtet. Vielmehr bleibt sie unbehandelt lange Zeit hindurch völlig unverändert bestehen, um selbst bei mildester Therapie sehr leicht und rasch abzuheilen. Aus solchen Gründen hat *Darier* für diese Gruppe von Hauterkrankungen, „die in Gestalt rötlich schuppender Flecke oder größerer Herde mit scharf umschriebener Umgrenzung auftreten und allgemein als seborrhöische Ekzeme, Seborrhoide oder trockene Ekzeme benannt sind", die Bezeichnung „Ekzematide" vorgeschlagen, um einerseits auf ihre Verwandtschaft mit dem Ekzem, andererseits aber doch auch auf besondere Eigentümlichkeiten hinzuweisen. Um dies und den harmloseren Charakter zum Ausdruck zu bringen, scheint mir das Wort „*Ekzematoid*" geeigneter zu sein.

In der Behandlung kommt man durch Einfetten der Stellen mit irgendeiner reizlosen Salbe meist rasch zum Ziel. Am besten bewährt sich die Mischung: Eucerin — aqua aa. Bei stärkerer Schuppenbildung Salizylvaseline, bei stärkerer Verdickung der Oberhaut Liq. carbon. detergens mit Glyzerin.

V.

(Aus dem kantonalen Säuglingsheim in Zürich
[Vorstand: Prof. Dr. *Bernheim-Karrer*].)

Rachitis und kongenitales Myxödem.

Von

J. BERNHEIM-KARRER.

Die Frage, ob Rachitis bei kongenitalem Myxödem vorkommen kann, ist in der letzten Zeit wiederholt diskutiert worden. Im Gegensatz zu der früher geltenden Lehre, welche einzelne Symptome, die wir heute auf den Ausfall der Schilddrüsenfunktion zurückführen, als rachitisch erklärte, bestreiten gegenwärtig die meisten Autoren, daß bei Athyreose rachitische Knochenveränderungen entstehen können. Findet man sie bei einem myxödemkranken Kinde dennoch, wie z. B. in den von *Hellier* und mir beschriebenen Fällen, so kann es sich nach der Meinung *Siegerts*, des entschiedensten Vertreters dieser Richtung, nur um eine erworbene Athyreose handeln, das heißt der Verlust der Schilddrüse *folgt* der Erkrankung an Rachitis *nach*. Gleichzeitiges Bestehen florider Rachitis und der für Athyreose typischen Ossifikationshemmung ist nach ihm ein Ding der Unmöglichkeit. „Fehlende physiologische Knocheneinschmelzung kennzeichnet die Myxidiotie, oft pathologisch aufs äußerst gesteigerte die Rachitis."

Wie für *Siegert*, so ist auch für *Frangenheim* und *Hochsinger* die Unverträglichkeit von Athyreose und Rachitis eine ausgemachte Sache. *Klotz* dagegen ist von der allgemeinen Gültigkeit dieses Gesetzes nicht überzeugt. *Wieland*, welchem Autor wir mehrere gründliche Arbeiten über Rachitis einerseits und Athyreose andererseits verdanken, und dem deshalb eine besondere Kompetenz auf diesem noch recht umstrittenen Gebiete zukommt, hat sich zu unserem Thema mehrmals geäußert. allerdings nicht immer in demselben Sinn. In den Ergebnissen für innere Medizin und Kinderheilkunde vom Jahre 1910 spricht

er sich noch dahin aus, daß die Rachitisimmunität der Athyreose wohl nur eine scheinbare sei, wenn auch zugegeben werden müsse, daß die letztere der Entwicklung eines rachitischen Prozesses direkt hinderlich sein könne und dessen klinische Erkennung erschwere. Etwas später, in seiner Mitteilung über die hypothyreotische Konstitution, äußert er sich, wiederum unter Bezugnahme auf den von mir mitgeteilten Fall von Rachitis bei kongenitaler Myxidiotie, in ähnlicher Weise. Er rechnet ihn zu den angeborenen Athyreosen, immerhin in der Meinung, daß eine akzessorische Schilddrüse teilweise für die fehlende Hauptschilddrüse eingetreten sei. Die Rachitiskomplikation sowie das Vorhandensein zweier Karpalknochen glaubt er durch die Annahme einer angeborenen Hypothyreose, die sich infolge der Maserninfektion erst zur totalen Athyreose gestaltete, am zutreffendsten zu erklären. Neuerdings, im Handbuch für Kinderheilkunde, aber meint er, daß da, wo Rachitis als Begleiterscheinung von Athyreose festgestellt wurde, es sich höchstens um unvollständig entwickelte Krankheitsbilder (Hypothyreose oder endemischen Kretinismus) gehandelt haben könnte. Er nimmt somit eine vermittelnde Stellung zwischen dem radikalen Standpunkt *Siegerts* und demjenigen ein, welcher nicht an der absoluten Immunität der kongenitalen Athyreose gegen Rachitis festhält.

Daß die Thyreoidea mit allen ihren drei Lappen bei meinen Patienten völlig gefehlt hat, daran kann nicht gezweifelt werden. Wie *v. Gierke* in Aschoffs Handbuch hervorhebt, findet man bei erworbenem Myxödem als Folge der Atrophie der normal angelegten Schilddrüse das Drüsengewebe verödet und das Bindegewebe vermehrt. Davon war aber, und das hätte sich auch makroskopisch bemerkbar machen müssen, wie überhaupt von einer Narbe nichts zu sehen. *Damit ist aber die Zugehörigkeit dieses Falles zur kongenitalen Myxidiotie erwiesen (Schilder, Thomas).* Daß in Zungengrundhyperplasien eingeschlossenes, funktionsfähiges Schilddrüsengewebe das Erscheinen der zwei Handwurzelkerne bedingte, ist möglich. Da eine mikroskopische Untersuchung des Zungengrundes in Serienschnitten nicht ausgeführt worden ist, fehlt uns zwar die anatomische Unterlage zur Entscheidung dieser Frage. Aber selbst, wenn ein Zungengrundtumor nachgewiesen worden wäre, so würde auch das noch keinen einwandfreien Beweis für seine Funktion ergeben haben und ebensowenig für die Annahme *Wielands,* daß sie durch die Maserninfektion vernichtet worden

wäre. Denn bei kleinen Tumoren ist wiederholt das klinische Bild der totalen Athyreose beobachtet worden — es entspricht ihm eben durchaus nicht immer die totale Aplasie in anatomischem Sinne —, und andererseits wissen wir nicht, wieviel Schilddrüsengewebe überhaupt da sein muß, um Ausfallserscheinungen zu verhüten. Einwandfrei ist eigentlich der Beweis, daß in diesen Zungengrundtumoren genügend funktionierendes Schilddrüsengewebe enthalten ist, nur in den Fällen erbracht worden, bei denen nach der Exstirpation ein vorher nicht vorhandenes typisches Myxödem auftrat (*Seldowitsch, Chamisso*) oder im Gegenteil trotz Fehlens der Hauptschilddrüse sich kein Myxödem entwickelte (*Ungermann*). Dabei handelte es sich aber stets um schon makroskopisch auffallende Geschwülste. Wenn nun *Wieland* in Anlehnung an *Siegert* im eben erwähnten Handbuch ferner schreibt, daß die für die Athyreose und Hypothyreose charakteristische Hemmung der physiologischen Osteogenese der Entwicklung eines erweichenden rachitischen Krankheitsprozesses, der immer an beschleunigtes Knochenwachstum gebunden sei, direkt entgegenwirke oder ihn geradezu ausschließe, so scheint mir dieser Standpunkt nicht ganz gerechtfertigt zu sein. In der Regel trifft es allerdings zu, daß, wenn das Wachstum aus irgendeinem Grunde gehemmt ist, beim Säugling rachitische Knochenveränderungen fehlen. So z. B. auch bei der Atrophie. Aber durchaus nicht immer. Schon bei ganz geringfügigem Längenwachstum, das nicht lebhafter zu sein braucht als bei kongenitaler Hypothyreose, kann man weiche Stellen am Schädel nachweisen. Nach *Klotz* zeigen atrophische Säuglinge leichtere Grade von Skelettrachitis bei der radiologischen Untersuchung der Knochen sogar viel häufiger, als meist angenommen wird.

Erweichungsprozesse am Knochen, die histologisch vollständig mit den rachitischen übereinstimmen, können übrigens auch noch nach Abschluß des Längenwachstums vorkommen, und zwar bei der Osteomalazie. Von ganz besonderer Bedeutung für das Verständnis der Kombination von kongenitalem Myxödem — wir gebrauchen absichtlich nicht die Ausdrücke Athyreose oder Hypothyreose, da sie in den ersten Monaten klinisch nicht unterscheidbar sind — mit Rachitis ist es nun aber, daß man *Osteomalazie* auch bei *erwachsenen Kretinen* und beim *Myxödem der Erwachsenen* beobachtet hat (*Jolly, Marinesco, Parbon* und *Minea*). Vor kurzem ist ferner von *Curschmann* in einer Studie über den mono- und pluriglandulären Symptomen-

komplex der nichtpuerperalen Osteomalazie ein sehr interessanter Fall von Hypofunktion der Ovarien (Amenorrhöe und Chlorose), der Schilddrüse (Myxödem) und der Nebenschilddrüse (Tetanie) mitgeteilt worden. Außerdem waren bei der 32jährigen Patientin im Beginn noch Symptome von Hyperthyreose vorhanden. Dem inkompleten Basedow folgte das Myxödem und einige Jahre später diesem die Osteomalazie. Endlich verdanke ich einer mündlichen Mitteilung *Loosers* die Kenntnis eines Falles von Osteomalazie bei einer 63jährigen, 121 cm langen und schwerhörigen Kretinen mit Beginn der Erkrankung im 60. Lebensjahr.

Osteomalazie bei herabgesetzter Schilddrüsentätigkeit scheint nun allerdings, gleichwie die Rachitis beim kongenitalen Myxödem, selten vorzukommen. Viel häufiger ist die Osteomalazie bei Hyperfunktion der Schilddrüse, beim Morbus Basedowi. Basedowsymptome sind nach *Hoennicke* oft bei an Osteomalazie Erkrankten anzutreffen. Er vermutet infolgedessen, daß die letztere auf einer Störung der Schilddrüsenfunktion beruhe. Ob diese Ansicht haltbar ist, bleibe dahingestellt. So viel jedoch ist sicher, daß bei Erwachsenen sowohl bei Über- wie bei Unterfunktion der Thyreoidea osteomalazische Erweichungsprozesse am Knochen entstehen können. Wir dürfen daher schon aus diesem Grunde, ganz abgesehen von den Beobachtungen an Säuglingen, die im Beginn zitierte Äußerung *Siegerts*, daß gleichzeitiges Bestehen florider Rachitis und von Athyreose ein Ding der Unmöglichkeit sei, mit einem großen Fragezeichen versehen. Wie verwickelt die Beziehungen der Schilddrüse zum Knochenwachstum übrigens sein müssen, ergibt sich auch daraus, daß, trotzdem durch die Hypo- bzw. Athyreose alle aktiven Prozesse der Knochenbildung stark gehemmt zu werden pflegen, sogar akromegale Wachstumssteigerungen beim Myxödem beobachtet werden können. Schon dies allein zeigt uns mit aller wünschenswerten Deutlichkeit, daß die einseitige Einstellung auf das histologische Geschehen am Knochen nicht geeignet ist, uns das gleichzeitige Auftreten derartiger in anatomischer Hinsicht diametral entgegengesetzter Knochenerkrankungen verständlich zu machen. In die richtige Beleuchtung werden sie erst gerückt, wenn man sie in Beziehung zu den endokrinen Drüsen bringt. Bei der Kombination von Akromegalie und Myxödem z. B. ist es der funktionelle Antagonismus zwischen der Schilddrüse und der Hypophyse — die Unterfunktion der ersteren führt zu einem relativen

Übergewicht der letzteren —, welcher uns den sonst unerklärbaren Vorgang am Knochen aufhellt. In Wirklichkeit muß allerdings die Sachlage viel verwickelter sein, sonst könnten nicht auch akromegale Symptome beim Basedow beobachtet werden und andererseits wieder Osteomalazie nicht sowohl bei der Basedowschen Krankheit wie beim Myxödem auftreten. Es scheinen demnach hier wohl indirekte, pluriglanduläre, heute noch nicht übersehbare Beeinflussungen vorzuliegen.

In ähnlicher Weise dürfen wir uns nun wohl auch das Zusammentreffen von Rachitis und kongenitalem Myxödem vorstellen. Nachdem die Osteomalazie von vielen als eine Endokrinose angesehen wird (vgl. *Zondek*), hat die Annahme, daß die Rachitis, deren pathologische Anatomie mit derjenigen der Osteomalazie identisch ist, auf einer Gleichgewichtsstörung in der Funktion mehrerer Drüsen (*Aschenheim*), das heißt auf einer pluriglandulären Insuffizienz beruht, wie *Klotz* sich ausdrückt, nichts Phantastisches mehr an sich. Der Funktionsausfall einzelner endokriner Drüsen, wie der Nebennieren, des Thymus, der Epithelkörperchen, ist ja schon seit langem für die Entstehung der Rachitis verantwortlich gemacht worden. Bekennen wir uns zu dieser Auffassung, die uns zugleich auch verstehen läßt, warum die Rachitis gleichwie die Hypo- und Athyreose sich nicht schon bei der Geburt bemerkbar macht, dann liegt in Beobachtungen von Rachitis beim kongenitalen Myxödem nichts so Überraschendes mehr, wie die Anhänger der *Siegert*schen Lehre annehmen. Dafür einen neuen, allerdings nur klinischen Beleg zu erbringen, ist der Zweck dieser kleinen Mitteilung.

Hugo M., 4½ Monate, wird am 15. Juni 1923 in das Züricher Säuglingsheim aufgenommen. Er ist das dritte Kind seiner Mutter, die 36 Jahre alt ist. Sie war immer gesund bis auf die Zeit ihrer ersten und zweiten Gravidität, während welcher sie an Albuminurie litt. Beide Kinder wurden im 8. Monat tot geboren. Sie waren nicht mazeriert. Die jetzige Schwangerschaft verlief unter fleischloser Kost gut. Die Mutter hat eine diffuse mäßige Schwellung der Schilddrüse, der Vater einen dicken Hals. Bei der Geburt wies das Kind ein Gewicht von 4330 g, eine Länge von 54 cm, einen Kopfumfang von 36 cm und folgende Kopfmaße auf: B. T. 8 — B. P. 9½ — M. 0,14 — F. 0,11½ cm. Dauer der Geburt: 32 Stunden. In den ersten Tagen nach der Geburt, die in der Schweizerischen Pflegerinnenschule in Zürich erfolgte, fiel ein starkes Erythem der Haut

auf. Im Journal findet sich außerdem notiert, daß das Kind „schläfrig sei, kleine Lidspalten habe und einen wenig intelligenten Eindruck mache". Es trank schlecht, gab viel heraus und hatte während der ersten 6 Wochen Ikterus. Es nahm dabei ca. 1 kg ab. Nach 5 Wochen wurde es abgestillt und mit Halbmilch ernährt. Der Appetit blieb immer schlecht, der Stuhlgang verstopft. Erst in den letzten 14 Tagen fiel der Mutter auf, daß das Kind eine große Zunge habe und sie beständig herausstrecke. Die Mutter gibt ferner an, daß das Kind fixiere (?) und zu plaudern anfange (?).

Status praesens: Das Kind fällt auf den ersten Blick durch seinen eigentümlichen Gesichtsausdruck auf. Der Mund ist beständig halb geöffnet, und die sehr große und sehr dicke Zunge ist zwischen den Lippen sichtbar.



Das Gesicht erscheint besonders in der Gegend der Augenlider gedunsen. Die Lidspalten sind schlitzförmig, klein; die Nase breit, kurz, mit auffallend großen Nasenlöchern und eingezogener Nasenwurzel. Mund sehr groß. (Vgl. Photographie.) Schädelform ohne Besonderheiten. Ohrläppchen umgekrempelt. Haarwuchs dicht, etwas struppig. Die Schädelhaut ist zu weit und läßt sich in Falten abheben. Große Fontanelle 3:3½. Pfeilnaht geschlossen. Kleine Fontanelle fingerkuppengroß. Hinten links auf etwas stärkeren Druck *Kraniotabes* 2:2. Die Haut ist blaß, im Gesicht etwas bräunlich, nicht besonders trocken und nicht verdickt, das Fettpolster gut entwickelt. Rumpf eher lang, Extremitäten verhältnismäßig kurz und plump. Muskeltonus etwas vermindert. Das Kind hebt den Kopf noch nicht, *fixiert noch nicht* und greift noch nicht. Hals kurz und dick. Schilddrüse nicht zu fühlen. Kirschgroße Nabelhernie. Abdomen sonst o. B. Körperlänge 58,8 cm. Gewicht 5850 g. Kopfumfang 41,5 cm. B. T. 10,5 bis B. P. 14,2.

Blutstatus: Gerinnungszeit: 5 Min. 40 Sek.; Blutungszeit: 13 Sek.; Leukozyten: 6200. Neutrophile = 41,0%, Lymphozyten = 54,0%, Basophile = 0,33%, Eosinophile = 0,66%, Monozyten = 4,0%. Erythrozyten: 2340000. Hglb. = 53% (unkorr.). Index = 1,3.

Radiogramm der Hände ergibt normale Ausbildung der Diaphysen, der Metacarpen und Phalangen. Noch keine Handwurzelknochen sichtbar.

Therapie: Thyreoidintabellen 0,1 p. d.

Kontrolluntersuchung: 27. September. 8 Monate alt, Körperlänge 68 cm, Kopfumfang 45,5 cm, Kolorit rosig. Nabelhernie verschwunden. Große Fontanelle 1½ : 1½. Das Kind streckt die Zunge weniger heraus, fixiert, lacht, plaudert und greift. Hebt den Kopf, stellt die Beine auf und sitzt mit Unterstützung. Schilddrüsengegend leer. Hinten links Kraniotabes 1 : 1½.

Kontrolluntersuchung: 29. Oktober. 9 Monate alt, Körperlänge 69,2 cm, Kopfumfang 47 cm, Gewicht 9000 g. Gesicht nicht mehr an Myxödem erinnernd. Sitzt noch nicht frei. Schilddrüse nicht deutlich zu fühlen. Spur Rosenkranz. Fontanelle 1 : 1. Hinten links, oberhalb der Lambdanaht bei ganz starkem Druck noch etwas Nachgiebigkeit. Keine Zähne.

Kontrolluntersuchung: 13. Dezember. 10½ Monate alt. Körperlänge 72 cm, Kopfumfang 48 cm, Gewicht 10280 g. Hals noch auffallend kurz. Mund in der Ruhe noch offen, Zunge dabei mit der Spitze auf dem Unterkiefer liegend. Schilddrüsengegend leer, Trachea deutlich fühlbar. Keine Zähne. Sitzt noch nicht ganz frei. Fontanelle 1 : 1. Schädelknochen fest. Spur Rosenkranz.

Der Fall verdient in mehrfacher Beziehung unser Interesse. Zunächst wegen seiner Körperlänge bei der Geburt. Es ist durchaus bemerkenswert, daß ein Kind mit angeborener Myxidiotie ein den Durchschnitt so stark überschreitendes intrauterines Längenwachstum aufweist und dies, trotzdem die Physiognomie schon unmittelbar nach der Geburt „einen wenig intelligenten Eindruck machte". Die Kenntnis der Körperlänge bei der Geburt ist aber auch deswegen für uns von Wert, weil wir ohne sie, auf die durchschnittliche Geburtslänge angewiesen, das Längenwachstum der ersten 4½ Monate zu hoch berechnet hätten. Da bei den meisten bisher mitgeteilten Beobachtungen von angeborener Myxidiotie, wenn nicht bei allen, die Geburtslänge unbekannt ist, so können die Angaben über das Längenwachstum bzw. seine Hemmung keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen. Es muß bei einzelnen zu hoch, bei anderen zu niedrig berechnet sein.

Und zweitens lehrt unser Fall wieder, wie skeptisch man sich den Angaben der Mütter gegenüber verhalten muß. Während in der Anamnese zu lesen ist, daß das Kind schon plaudere und fixiere, war davon nach der klinischen Beobachtung keine Rede. Das Kind interessierte sich vor der Schilddrüsenbehandlung für nichts, achtete auf nichts, weder auf Geräusche noch auf Gegenstände oder Personen.

Von grundsätzlicher Bedeutung wird aber unser Fall dadurch, daß man bei einem 4½ Monate alten Knaben mit angeborenem Myxödem oberhalb der linken Lambdanaht eine er-

weichte Knochenpartie findet. Liegt hier nun Rachitis oder ein angeborener Weichschädel vor? Zwei Gründe scheinen mir gegen die letzte Annahme zu sprechen. Erstens die Lokalisation und zweitens das Alter des Kindes. Die angeborenen kraniellen Ossifikationsdefekte sitzen nach *Wieland* u. a. in der Regel an der höchsten Partie des Schädels, an der Scheitelwölbung. Ausnahmsweise kommen sie allerdings auch an anderen Schädelstellen einmal vor. Wegen der Lokalisation allein dürfen wir daher einen angeborenen Weichschädel nicht ausschließen. Wenn man nun aber trotz der ungewöhnlichen Lage dennoch eine angeborene Schädelweichheit annehmen wollte, so wäre es wiederum recht auffallend, daß sie sich in der Mitte des zweiten Quartals noch nicht konsolidiert hätte. Denn in der Regel ist die Rückbildung des Weichschädels am Ende des ersten Trimesters, spätestens zu Beginn des zweiten abgeschlossen (*Wieland* u. a.). Entscheidend scheint es mir nun aber zu sein, daß sich die weiche Stelle noch im achten und neunten Monat nachweisen ließ. Denn dadurch gibt sie sich als *echte rachitische Kraniotabes zu erkennen.* Es lehrt daher auch diese Beobachtung wieder, daß *kongenitales Myxödem und Rachitis gleichzeitig vorkommen können.*

Literaturverzeichnis.

Aschenheim, Jahrb. f. Kinderh. 79. Bd. 1914. — *Bernheim-Karrer,* Jahrb. f. Kinderh. 64. Bd. 1906. — *Curschmann,* Dtsch. Arch. f. klin. Med, 129. Bd. 1919. — *Hoennicke,* Dtsch. Med. Wschr. 1906. — *Jolly**), Bericht über die Irrenabt. d. Inselsp. zu Würzb. 1873. — *Klotz,* Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 24. Bd. 1923. — *Marinesco, Parbon, Minea**), Nouv. Iconograph. d. l. Salpetr. 1911. — *Schilder,* Virch. Arch. 203. Bd. 1911. — *Siegert,* Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 6. Bd. — *Thomas,* Dtsch. Med. Wschr. 1912. — *Wieland,* Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 6. Bd. — *Derselbe,* Ztschr. f. Kinderh. 4. Bd, 1912. — *Zondek,* Krankh. d. endokr. Drüsen. 1923.

---

*) Die beiden Arbeiten waren mir im Original nicht zugänglich. Ich verdanke ihre Inhaltsangabe Herrn Kollegen *Looser.*

VI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *G. Bessau*].)

Zur Frage der Fellnerschen Papelsubstanzen.

Von

Prof. Dr. G. BESSAU und Dr. O. KÖHLER.

Das tuberkulinempfindliche Individuum besitzt einen spezifischen Tuberkuloseschutz. Diese Tatsache ist allgemein anerkannt, wohl aber gehen die Meinungen, wie Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseschutz zustande kommen, auseinander.

Die alte Annahme, daß Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseschutz auf serumgelösten Antikörpern beruhen, ist ziemlich allgemein verlassen. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist nicht passiv übertragbar, sie geht nicht intrauterin von der Mutter auf den Säugling über, ja, ein Übergang der Tuberkulinempfindlichkeit ist selbst nicht unter den denkbar günstigsten Bedingungen, wie sie in Parabioseversuchen von *Römer* und *Köhler* vorliegen, zu beobachten. Diese Autoren vereinigten ein tuberkuloseinfiziertes und dementsprechend tuberkulinempfindliches Meerschweinchen parabiotisch mit einem gesunden Meerschweinchen. Drei Meerschweinchenpaare überlebten diesen Eingriff. Es zeigte sich, daß die mit den tuberkulösen Tieren parabiotisch vereinigten gesunden nicht tuberkulinempfindlich wurden — die Prüfung erfolgte durch intrakutane Einspritzung von 0,1 ccm einer 20%igen Alttuberkulinlösung —, obwohl die Bedingungen für einen Antikörperübertritt erfüllt waren: Kontrolleinspritzungen von Diphtherie-Antitoxin erwiesen den Übergang dieses Antikörpers auf den gesunden Partner.

Bessau hat ausgedehnte vergleichende Untersuchungen zwischen Tuberkulin- und Serumüberempfindlichkeit angestellt, die einwandfrei gezeigt haben, daß *grundsätzliche* Unter-

schiede zwischen diesen beiden Überempfindlichkeitsformen bestehen. Die Tuberkulinempfindlichkeit widerstrebt in jeder Hinsicht den für Antikörper geltenden Gesetzen, und selbst wenn man das negative Ergebnis aller Übertragungsversuche nicht hoch bewerten wollte, so würde aus diesen Versuchen mit aller Sicherheit geschlossen werden müssen, daß die Tuberkulinempfindlichkeit kein Antikörperphänomen im eigentlichen Sinne des Wortes sein kann.

Verständnis für das Wesen der Tuberkulinempfindlichkeit kann man unseres Erachtens nur gewinnen, wenn man von jener Erscheinungsform dieser Empfindlichkeit ausgeht, die für sie charakteristisch ist, und die bei der Serumüberempfindlichkeit und anderen echten anaphylaktischen Phänomenen nicht zu beobachten und zu erzeugen ist: von der Herdreaktion. Die Herdreaktion lehrt eindeutig, daß das Empfindlichkeit bedingende Agens im tuberkulösen Gewebe enthalten sein muß. Die lokale Tuberkulinreaktion, id est die Reaktion am Orte der Darreichung, stellt nichts weiter dar als auf Tuberkulinreiz hin entstandenes tuberkulöses Gewebe, das im Kontakt mit dem Tuberkulin eine Entzündungsreaktion gibt. Daß sie spezifisches Gewebe enthält, läßt sich erweisen:

1. *histologisch*, indem nämlich die Tuberkulinpapel charakteristische Zellelemente des tuberkulösen Gewebes erkennen läßt;

2. *biologisch:* die lokale Tuberkulinreaktion flammt auf, sobald vom Kreislauf her Tuberkulin an sie herantritt.

Überall also, wo tuberkulöses Gewebe mit dem für ein gesundes Individuum völlig ungiftigen Tuberkulin in Berührung tritt, sehen wir eine Entzündung auftreten; das tuberkulöse Gewebe hat also die Fähigkeit, mit ihm in Kontakt tretendes Tuberkulin giftig zu machen.

Eine derartige Vorstellung fordert auf, zu untersuchen, ob mit tuberkulösem Gewebe die Tuberkulinempfindlichkeit passiv übertragbar ist. *Bail* hat als erster versucht, diese Frage experimentell zu beantworten. Es gelang ihm, normale Meerschweinchen durch Einspritzung zerriebenen tuberkulösen Gewebes anderer Tiere und gleichzeitiger oder nach einigen Stunden nachfolgender intraperitonealer Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin krank zu machen und bisweilen zu töten. Durch Injektion normaler Organe tuberkulöser Tiere + Tuberkulin konnte keine Schädigung der Tiere hervorgerufen werden. Dieses Ergebnis würde beweisen, daß das tuberkulöse Gewebe

in der Tat ein Agens enthält, das imstande wäre, das primär ungiftige Tuberkulin giftig zu machen. *Bails* Ergebnisse sind aber nicht allgemein bestätigt worden.

Den *Bail*schen Versuchen verwandt sind Versuche von *Fellner*, der eine passive Übertragung der lokalen Hautreaktion (Pirquetpapel) vornahm. Hier liegen die Versuchsbedingungen ganz besonders günstig: Hautreaktionen sind ganz besonders leicht und exakt zu beobachten; weiterhin ist dieser Übertragungsmodus so unbedenklich, daß er ohne weiteres am Menschen vorgenommen werden kann, und gerade der tuberkuloseinfizierte Mensch ist in der Regel so enorm tuberkulinempfindlich, wie wir es von Versuchstieren gar nicht kennen, so daß also denkbar günstige Vorbedingungen für ein positives Ergebnis derartiger Übertragungsversuche gegeben sind.

Fellner übertrug zunächst die Pirquetschen Papelsubstanzen durch Überimpfung auf eine andere Hautstelle desselben Individuums und fand, daß in den Papelsubstanzen allein die reaktionsauslösenden Stoffe nicht oder doch nur spärlich vorhanden sind. Das Alter der überimpften Papeln betrug 24—48 Stunden; jedenfalls wurde die Papelsubstanz zu der Zeit gewonnen, in der die Reaktion am stärksten war. Die Gewinnung und Überimpfung der Papelsubstanz geschah durch Abkratzung und Übertragung mittels der Impflanzette. Das Material war spärlich und bestand aus seröser Flüssigkeit, Blut und zelligen Elementen.

Nachdem dieser Versuch negativ verlaufen war, wurde die biologische Funktion der Papelsubstanzen dadurch geprüft, daß vor der Überimpfung auf eine andere Hautstelle Papelsubstanz mit verdünntem Alttuberkulin vermischt wurde. Die Papelsubstanzen konnten dann entweder reaktionsverstärkend („sensibilisierend") oder reaktionsabschwächend („neutralisierend") wirken. Als Ergebnis dieser Versuchsreihe teilt *Fellner* mit, daß die Hautreaktion einer reaktiv wirkenden Tuberkulinkonzentration durch gleichzeitige Überimpfung von Papelsubstanzen verstärkt wird. Zahlenmäßig stellt sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

in 60% wesentliche Vergrößerung der Reaktion,
„ 22% gleichbleibende Reaktion,
„ 18% Verminderung der Reaktion.

Merkwürdig ist, daß mäßige Verstärkungen, die man besonders häufig erwarten müßte, nicht beobachtet wurden.

Diese Versuchsreihe, in welcher Reaktionsverstärkungen durch Papelsubstanzen beobachtet werden konnten, schien *Fellner* noch nicht hinreichend beweiskräftig; in einer weiteren Versuchsreihe wurden deshalb solche Tuberkulinkonzentrationen, die an und für sich bei einem bestimmten Individuum keine Reaktion verursachten, unter Mitimpfung von Papelsubstanzen desselben Individuums überimpft. Auch hierbei wurden oft positive Reaktionen erzielt. *Fellner* zieht hieraus den Schluß, daß in den Tuberkulinpapeln reaktionsauslösende Stoffe vorhanden sind, für die er den Namen Prokutine vorschlägt. Über die Natur dieser Prokutine drückt er sich vorsichtig aus; doch meint er, daß es sich um sensibilisierende Ambozeptoren handelt, wie sie von *Wolff-Eisner* und *Sahli* bereits zur Erklärung der Tuberkulinreaktion angenommen worden waren. Derartige sessile Ambozeptoren müßten sich nun auch passiv vom tuberkulinempfindlichen auf den tuberkulinunempfindlichen Menschen übertragen lassen. *Fellner* glaubt, daß ihm dieses Experimentum crucis in 5 von 6 Fällen gelungen sei. Er übertrug Tuberkulin + Papelsubstanzen vom Pirquet-positiven (allergischen) Patienten auf den Pirquet-negativen (anergischen), und zwar auf anergische Tuberkulöse mit offener Tuberkulose in vorgeschrittenen Stadien.

Eine der Übertragung der sensibilisierenden Papelsubstanzen sich anschließende Versuchsreihe *Fellners* bezieht sich auf die Frage, ob in den Papeln auch entgiftende Reaktionskörper enthalten sind. Tuberkulinverdünnungen wurden zu diesem Zweck mit Papelsubstanzen in vitro zusammengebracht und dann filtriert bzw. sedimentiert. Der auf dem Filter bleibende Rückstand zeigte sich in bezug auf kutane Reaktionen hochwirksam, das Filtrat fast unwirksam.

Der Fellnersche Gedanke, Übertragungsversuche in der Haut des Menschen mit dem Gewebe lokaler Tuberkulinreaktionen vorzunehmen, ist zweifellos ein sehr glücklicher und die *Fellner*schen Ergebnisse so interessant, daß sie begreiflicherweise große Aufmerksamkeit erweckten. Es ist aber schwer zu verstehen, wie diese Ergebnisse selbst von namhaften Autoren ohne weiteres als feststehende Tatsachen gewertet werden konnten; denn so glücklich der *Fellner*sche Gedanke war, so sehr zu beanstanden sind die Einzelheiten seiner Versuchsanordnung. Erstens hat *Fellner* nicht quantitativ gearbeitet; er hat nur kutane, nicht genau dosierte Intrakutanreaktionen angestellt. Damit ist schon die verabfolgte

Tuberkulinmenge eine unbekannte; noch schlimmer steht es natürlich bei dem kutanen Verfahren mit der Abmessung der Papelsubstanzen. Aber alle diese Bedenken sind nichtig gegenüber unserem Verdacht, daß in den *Fellner*schen Versuchen nur sehr wenig Papelsubstanzen, d. h. Bestandteile spezifischen tuberkulösen Gewebes, zur Verwendung kamen. Denn *Fellner* gewann seine Papelsubstanzen, indem er an der Oberfläche von Tuberkulinpapeln mit der Impflanzette abkratzte. Bei einem derartigen Verfahren wird man Epidermisschuppen und vielleicht vereinzelte Gewebszellen, aber keine nennenswerten Mengen tuberkulösen Gewebes erhalten. Am schärfsten muß sich aber die Kritik dagegen richten, daß *Fellner* in keinem einzigen Falle den Versuch gemacht hat, mit seinen Papelsubstanzen die Tuberkulinempfindlichkeit auf ein nichttuberkuloseinfiziertes und dementsprechend tuberkulinunempfindliches Individuum zu übertragen. Er hat zwar Übertragungen auf tuberkulinunempfindliche Menschen vorgenommen, aber auf sogenannte anergische Individuen, das heißt auf tuberkuloseinfizierte Menschen, die im Verlauf ihrer Tuberkulose tuberkulinunempfindlich geworden waren. Hier liegen so komplizierte Versuchsbedingungen vor, daß ein klares Ergebnis gar nicht erwartet werden kann. Nur durch Übertragung auf ein nichtinfiziertes Individuum, das also von sich aus noch nie tuberkulöses Gewebe gebildet hatte, läßt sich eine einwandfreie Entscheidung bringen.

Nachgeprüft wurden die *Fellner*schen Versuche bisher von *F. Klemperer* und *S. Peschic* einerseits und von *Martenstein* und *Schapiro* andererseits.

F. Klemperer und *S. Peschic* sprechen auf Grund des übereinstimmenden negativen Ausfalls ihrer sämtlichen Versuche den *Fellner*schen Experimenten die Beweiskraft ab. *Fellners* positive Ergebnisse erklären sich ihrer Meinung nach aus der Unsicherheit der Pirquetschen Reaktionen überhaupt.

Martenstein und *Schapiro* bestätigen die *Fellner*schen Angaben. Sie haben sogar zahlenmäßig günstigere Ergebnisse als *Fellner* und erhalten in 10 von 13 Fällen sogar positive Reaktionen bei Übertragen der Papelsubstanzen allein. In 50% aller Fälle glauben sie auch Prokutine in der normalen Haut des tuberkulinempfindlichen Menschen annehmen zu können.

Schon bevor diese Nachprüfungen veröffentlicht waren, hatten wir uns mit dem Wesen der Papelsubstanzen beschäftigt. Wir glauben, unsere Versuchsbedingungen so gewählt zu haben,

daß gegen die Ergebnisse Einwände kaum erhoben werden können.

Die Tuberkulinpapeln wurden durch intrakutane Injektion von 0,1 ccm einer Alttuberkulinlösung 1:1000 erzeugt. Es wurden Individuen ausgewählt, die auf diese Dosis hin starke lokale Reaktionen gaben. Nach verschieden langen Zwischenräumen wurden die Papeln in Lokalanästhesie (Umspritzung der Papeln in weitem Umkreis mittels Novokains) vollständig exzidiert. Man vergleiche hiermit das Vorgehen *Fellners!* Uns schien es wichtig, das gesamte tuberkulöse Entzündungsgewebe zum Versuch zur Verfügung zu haben. Da diese Versuchsanordnung ein wenig eingreifend war, haben wir diese Exzisionen nicht etwa an Kindern, sondern an uns selbst vornehmen lassen. Es kamen Papeln mit einem Alter von 1½, 5, 6 und 14 Tagen zur Verwendung. Die Papeln, 1—2 g schwer, wurden sofort nach der Exzision in folgender Weise verarbeitet: Ein kleiner Teil wurde eingebettet und histologisch untersucht. An Hand der histologischen Präparate konnten wir uns davon überzeugen, daß wir, wie dies auch bereits von anderen Untersuchern (*Daels, Zieler, Kasahara*) beschrieben worden ist, mit tuberkulösem Gewebe arbeiteten. Je älter die Papel war, um so charakteristischer war das histologische Bild, ein Befund, der interessanterweise in vollständigem Einklang mit der von *Bessau* festgestellten Tatsache steht, daß ältere Tuberkulinreaktionen, sobald vom Kreislauf her Tuberkulin an sie herantritt, besser aufflammen als jüngere, das heißt eine bessere Herdreaktion geben. Das histologische und das biologische Ergebnis lehren also, daß das spezifische Gewebe in der Tuberkulinreaktion ganz langsam entsteht und sich noch zu einer Zeit weiterentwickelt, wo die Entzündungserscheinungen der Tuberkulinreaktion sich bereits im Rückgang befinden, offenbar, weil das Tuberkulin inzwischen durch Resorption zum größten Teil aus der Haut geschwunden ist. Für passive Übertragungsversuche geht hieraus hervor, daß ältere Tuberkulinpapeln sehr viel leichter ein positives Ergebnis liefern müssen als jene jungen, wie sie *Fellner* verwandte. Um sicher zu gehen, haben wir Tuberkulinpapeln von ganz verschiedenem Alter gewählt.

Der größere Teil der Papeln wurde, selbstverständlich unter Wahrung peinlichster Asepsis, abgewogen, unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung im Achatmörser zu einem völlig homogenen Brei zerrieben und so eine 10%ige Emulsion

hergestellt, die gerade durch eine mittelfeine Kanüle einer Rekordspritze aufgesaugt werden konnte. Dieser homogene Brei wurde dann mit gewissen Mengen verschiedener Alttuberkulinkonzentrationen versetzt und — gelegentlich auch noch unter Hinzufügung von menschlichem Komplement — 2 Stunden bei 37° im Brutschrank belassen. Als Kontrolle wurde ein normales Stück Haut der gleichen Versuchsperson in derselben Weise verarbeitet. Zur Kontrolle wurde fernerhin Haut- und Papelbrei allein (das heißt anstatt mit Alttuberkulin mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt zur Erzielung gleicher Konzentration) und andererseits die entsprechenden Tuberkulinverdünnungen für sich verabfolgt. Alle Proben wurden sowohl an sicher gesunde, tuberkulosenichtinfizierte, tuberkulinnegative, als auch an tuberkuloseinfizierte, tuberkulinhochempfindliche Kinder intrakutan in Dosen von 0,1 ccm injiziert.

Messung und Aufzeichnung der intrakutanen Reaktionen erfolgte in der von *Pirquet* angegebenen Weise, nach 24, 48 usw. Stunden, wobei die Ausdehnung der Reaktion in zwei aufeinander senkrechten Durchmessern in Millimetern gemessen und das arithmetische Mittel notiert wurde. Die über den Zahlen stehenden Zeichen geben die Stärke der Infiltration, die unter den Zahlen stehenden den Grad der Rötung an, und zwar bedeutet:

über der Zahl: — **keine Infiltration,**
∼ **schwache Infiltration,**
⌒ **starke Infiltration;**

unter der Zahl: -- **keine Rötung,**
∼ **schwache Rötung,**
⌣ **starke Rötung.**

Übergänge bzw. Verstärkungen werden durch Kombination bzw. Verdoppelung zweier Zeichen ausgedrückt, bei Gliederung der Reaktion in Papel und Area werden beide gesondert gemessen und nebeneinander notiert, und zwar zuerst die Papel, dann die Area.

Versuchsreihe I.

Alter der exzidierten Papel 6 Tage. Die Papel maß nach 48 Stunden $\underset{\smile\smile}{\overset{\frown\frown}{21}}$ $\underset{\sim}{\overset{\sim}{32}}$.

Sitz der Papel über linkem Schulterblatt.
Kontrollexzision (normale Haut) über rechtem Schulterblatt.

Es werden folgende Gemische zu gleichen Teilen angesetzt:
Papelbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100
„ + „ „ 1 : 10 000
Normaler Hautbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100
„ „ + „ „ 1 : 10 000
Papelbrei + physiol. Kochsalzlösung.
Normaler Hautbrei + physiol. Kochsalzlösung.

Versuch a.

4 jähriges Mädchen. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

		24 h	48 h	72 h
7. 11. 22.	0,1 A.-T. 1 : 10 000 intrakutan	—	—	—
8. 11. 22.	0,1 „ 1 : 1000 „	—	—	—
11. 11. 22.	0,1 „ 1 : 100 „	10	—	—
15. 11. 22.	Papelbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100	10	11	—
	„ + physiol. Kochsalzlösung.	—	—	—
	Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100	13	13	—
	A.-T.-Verdünnung 1 : 100	12	11	—

Versuch b.

2½ jähriger Junge. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

		24 h	48 h	72 h
9. 11. 22.	0,1 A.-T. 1 : 10 000	—	—	—
11. 11. 22.	0,1 „ 1 : 1000.	—	—	—
13. 11. 22.	0,1 „ 1 : 100	—	—	—
15. 11. 22.	Papelbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100	—	—	—
	„ + physiol. Kochsalzlösung	—	—	—
	Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100	6	5	—
	A.-T.-Verdünnung 1 : 100	—	—	—

Versuch c.

3 jähriger Junge. Drüsentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.

		24 h	48 h	72 h
14. 11. 22.	Papelbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 10 000. . .	10	10	11
	„ + „ „ 1 : 10 000. . .	10	10	11
	„ + physiol. Kochsalzlösung	—	—	—
	Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 10 000 . . .	12	12	11
	„ + „ „ 1 : 10 000 . . .	12	10	11
	A.-T.-Verdünnung 1 : 100 000	—	—	—
	„ „ 1 : 100 000	—	—	—
15. 11. 22.	„ „ 1 : 10 000.	16	17	16
	„ „ 1 : 10 000.	12	14	11

Versuch d.

5 jähriges Mädchen. Bronchialdrüsentuberkulose. Sehr stark tuberkulinempfindlich.

Datum			24 h	48 h	72 h
14. 11.	Papelbrei + A.-T.-Verd.	1 : 10 000 . . .	16 20	17 40	16 22
	„ + „ „	1 : 10 000 . . .	18	17 36	18
	„ + physiol. Kochsalzlösung	.	—	—	—
	Hautbrei + A.-T.-Verd.	1 : 10 000 . . .	12 20	13 40	15 21
	„ + „ „	1 : 10 000 . . .	11 18	11 40	11 20
	„ „	1 : 100 000. . .	9	10	
	„ „	1 : 100 000. . .	10	10 22	
15. 11.	„ „	1 : 10 000 . . .	16	16	12
	„ „	1 : 10 000 . . .	17 21	17 20	16

In einer weiteren Reihe wird die Versuchsanordnung noch ergänzt zunächst in Hinsicht auf das Alter der Papeln, weiterhin durch Hinzufügen von frischem menschlichen Komplement und schließlich durch den Versuch, an den angestellten Intrakutanreaktionen Herdreaktionen zu erzeugen.

Versuchsreihe II.

Alter der Papeln 14 Tage = I. Papel.
„ „ „ 5 „ = II. „
„ „ „ 1½ „ = III. „

Papel I nach 48 Stunden	22 38
„ II „ 48 „	16 40
„ III „ 36 „	15 23

I. Papelbrei + A.-T.-Verd. 1 : 10 000
II. „ + „ „ 1 : 10 000
III. „ + „ „ 1 : 10 000
Norm. Hautbrei + „ „ 1 : 10 000
I. Papelbrei + „ „ 1 : 100
II. „ + „ „ 1 : 100
III. „ + „ „ 1 : 100
Norm. Hautbrei + „ „ 1 : 100
I. Papelbrei + physiol. Kochsalzlösung
II. „ + „ „
III. „ + „ „
Norm. Hautbrei + „ „

Versuch a.

3jähriger Junge. Pertussis. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkulose-infiziert.

Alt-Tuberkulin 0,1 intrakutan 1 : 10 000 negativ
„ 0,1 „ 1 : 1000 „
„ 0,1 „ 1 : 100 „

9. 12. 23.	24 h	48 h	72 h	96 h
I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100	15	5 10	6	6
II. „ + „ 1 : 100	8	3	3	3
III. „ + „ 1 : 100	10	4	5	4
Norm. Hautbrei + „ 1 : 100	10	3	4	3
I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung	16	7 11	6	6
II. „ + „	5	5	5	3
III. „ + „ „	7	5	5	3
Norm. Hautbrei + „ „	7	5	5	3

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär. Kein Aufflammen der Injektionsstellen.

13. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 10 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

15. 12. 22. 0,5 A.-T. unverdünnt intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

31. 12. 22. 0,5 A.-T. unverdünnt intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

Versuch b.

10jähriges Mädchen. Lungentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.

9. 12. 22.	24 h	48 h	72 h	96 h
I. Papelbrei + A.-T.-Verd. 1 : 10 000	21	7 15	10	Reaktionen blassen ab
II. „ + „ „ 1 : 10 000	20	12	10	
III. „ + „ „ 1 : 10 000	14	14	12	
Norm. Hautbrei + „ „ 1 : 10 000	16	18	15	
I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung	11	8	5	
II. „ + „ „	11	7	5	
III. „ + „ „	14	6	—	
Norm. Hautbrei + „ „	6	6	5	

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Keine Temperaturerhöhung, kein Aufflammen.

13. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 1000 intramuskulär. Temperatur 38°. Kein deutliches Aufflammen.

15. 12. 22. 0,1 A.-T. 1 : 100 intrakutan.

16. 12. 22. **Die Injektionsstellen Papelbrei + Alttuberkulinlösung sowie normaler Hautbrei + Alttuberkulinlösung flammen schwach auf,** ***die (keinesfalls entfernter liegenden) Stellen Papelbrei + physiologische Kochsalzlösung bleiben blaß.***

Versuch c.

In diesem und den folgenden Versuchen wurde zu 0,5 Papelbrei + Alttuberkulinverdünnung 0,05 frisch gewonnenes aktives menschliches Serum (eines Erwachsenen) als Komplement hinzugefügt.

3jähriger Idiot. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

10. 12. 22.	24 h	48 h	72 h
I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl.	5 12	5	—
II. „ + „ 1 : 100 + „	5	—	—
III. „ + „ 1 : 100 + „	5	—	—
Norm. Hautbrei + „ 1 : 100 + „	5	—	—
I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung + Kompl. . .	5	5	—
II. „ + „ „ + „ . .	5	—	—
III. „ + „ „ + „ . .	5	—	—
Norm. Hautbrei + „ „ + „ . .	5	—	—

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär.
13. 12. 22. 1 „ „ 1 : 10 „
15. 12. 22. 0,5 ccm A.T. unverdünnt intramuskulär.
Niemals eine Reaktion bzw. ein Aufflammen der intrakutanen Injektionsstellen, nie Temperaturerhöhungen.

Versuch d.

2jähr. Idiot. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

10. 12. 22.	24 h	48 h	72 h
I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl.	5 15	—	—
II. „ + „ 1 : 100 + „	5 11	—	—
III. „ + „ 1 : 100 + „	4 12	—	—
Norm. Hautbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl.	3 11	—	—
I. Papelbrei + physiol. Kochsalzlösung + Kompl. . .	6 14	—	—
II. „ + „ „ + „ . .	5 10	—	—
III. „ + „ „ + „ . .	5 15	—	—
Norm. Hautbrei + physiol. Kochsalzlösung + Kompl.	4	—	—

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär.
13. 12. 22. 1 „ „ 1 : 10 „
15. 12. 22. 0,5 ccm A.-T. unverdünnt intramuskulär.
31. 12. 22. 0,5 „ „ „ „
Niemals Temperaturerhöhungen oder Aufflammen der intrakutanen Injektionsstellen.

Versuch e.

5jähriges Mädchen. Bronchialdrüsentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.

10. 12. 22.	24 h	48 h	72 h
I. Papelbrei + A.-T. 1 : 10 000 + Kompl.	20	17	Reaktionen blassen ab.
II. „ + „ 1 : 10 000 + „	24	23	
III. „ + „ 1 : 10 000 + „	24	30	
Norm. Hautbrei + „ 1 : 10 000 + „	34	33	
I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung + Kompl. . .	6	—	
II. „ + „ „ + „ . .	7	—	
III. „ + „ „ + „ . .	10	—	
Norm. Hautbrei + „ „ + „ . .	9	—	

12. 12. 22. 0,25 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

13. 12. 22. 1,0 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

15. 12. 22. 2 × 0,1 A.-T. 1 : 1000 intrakutan.

Die intrakutanen Reaktionstellen von Papelbrei + A.-T. flammen auf, desgleichen normale Haut + A.-T., während *die Stellen, an denen Papelbrei allein injiziert wurde, reaktionslos bleiben.* Die Temperatur steigt auf 38°.

Die Beurteilung unserer Versuchsprotokolle ist nicht möglich, ehe wir uns davon überzeugt haben, daß der von uns verwandte Papelbrei tatsächlich spezifisch verändertes Gewebe enthalten hat. Hiervon zeugen die histologischen Präparate, die in liebenswürdiger Weise von einem so hervorragenden Kenner des entzündlichen Gewebes wie Herrn Professor *Herzog* (Pathologisches Institut der Universität Leipzig) durchgesehen und begutachtet wurden.

Schnitt durch die in Versuchsreihe I verwandte Papel.

Bei Betrachtung mit schwächerer Vergrößerung lassen sich mäßig reichliche zellige Infiltrate entlang den kleineren und größeren Gefäßen in der etwas ödematös aufgelockerten Kutis und dem sich daran anschließenden subkutanen Gewebe erkennen. Bei stärkerer Vergrößerung bestehen die Infiltratzellen in der Hauptsache aus kleinen Lymphozytenformen. Stellenweise, namentlich im subkutanen Gewebe, finden sich größere einkernige abgerundete oder amöboid gestaltete Elemente. Die Gefäßwandzellen, Endothel- und Adventitialzellen, sind stark gequollen, zeigen große, saftreiche Kerne und mitunter mitotische Teilungsfiguren in solchen. Hier und da sind

auch neugebildete Sprossen an den Kapillaren zu erkennen. Stellenweise ist die Gefäßwand in Wucherungen aus spindligen und sternförmigen Elementen übergegangen.

Haut und Papeln, die in Versuchsreihe II verwandt wurden.

Schon die normale Haut zeigt leichte Gefäßwandwucherungen. Stellenweise finden sich Gruppen von lymphozytären Zellen perivaskulär angehäuft.

III. Papel, 1½ Tage alt.

Bei schwacher Vergrößerung ist eine sehr reichliche zellige Infiltration nachzuweisen, die sich besonders entlang den Gefäßen der Kutis und der angrenzenden subkutanen Abschnitte hinzieht und in den oberen stärker aufgelockerten Teilen der Kutis das Gewebe diffus durchsetzt. An vereinzelten kleinen umschriebenen Stellen ist das Gewebe der stark ödematös durchtränkten Papillarschicht nekrotisiert. Bei stärkerer Vergrößerung bestehen die Infiltratzellen zum großen Teil aus Wanderzellen, meist mit wurstförmigen oder rundlichen einfachen, seltener gelappten Kernen. Besonders an den Gefäßen sind reichlich kleine lymphozytäre Formen angehäuft. Die Gefäßwandzellen sind gequollen und gewuchert; stellenweise ist das Gefäßlumen völlig verloren gegangen.

II. Papel, 5 Tage alt.

Bei der schwachen Vergrößerung ist die zellige Infiltration im ganzen vielleicht etwas geringer als in der III. Papel. Bei der stärkeren Vergrößerung treten die Gefäßwandzellwucherungen mit ihren großen spindeligen oder verästelten Formen reichlicher hervor. Mitunter sind auch mehrkernige Formen unter diesen gewucherten Gefäßwandzellen nachzuweisen. Die diffusen Infiltrate treten mehr zurück. An freien Zellen finden sich perivaskulär neben kleinen dunkelkernigen Lymphozytenformen größere einkernige mit länglichen oder rundlichen Kernen.

I. Papel, 14 Tage alt.

Die diffuse und auch die perivaskuläre zellige Infiltration ist hinsichtlich ihrer Mächtigkeit an diesem Schnitt weiter zurückgegangen. Bei starker Vergrößerung ist hingegen die perivaskuläre Entwicklung von großen und sehr großen Elementen

mit hellen, länglichen, gebogenen, oft auch etwas eingekerbten Kernen im Vergleich zu den vorherigen Präparaten erheblich reichlicher zu erkennen. Mitunter finden sich umfangreichere Komplexe aus solchen teils spindeligen, teils sternförmigen, teils auch mehr rundlich erscheinenden „epitheloiden" Elementen. Um solche Komplexe sind mitunter kranzförmig kleine Lymphozytenformen gehäuft, so daß sie den „Tuberkeln" ähneln. Hier und da sind auch mehrkernige Zellen mit großen länglichen und gebogenen Kernen festzustellen. Einzelne Exemplare sind besonders groß. Ihre Kerne sind an den Rand gerückt, so daß die Ähnlichkeit mit Langhansschen tuberkulösen Riesenzellen evident ist. Im übrigen bestehen die Infiltratzellen aus kleinen dunkelkernigen Lymphozytenformen und etwas größeren einkernigen Elementen mit rundlichen oder gebogenen Kernen.

Epikrise.

An dem 14 Tage nach der Injektion exzidierten Hautstück ist ein Granulationsgewebe nachzuweisen, das in vielen Punkten dem tuberkulösen gleichkommt: in der Entwicklung großer epitheloider Zellen und deren herdförmiger Anhäufung, in der Entwicklung von „mehrkernigen" und Riesenzellen. Stellenweise sind auch knötchenartige Formationen gebildet. Die Entwicklung großkerniger Spindel- oder sternförmiger Zellen aus Gefäßwandzellen ist auch in dem nach 5 Tagen entnommenen Hautstück deutlich nachzuweisen. Ferner wäre als Merkmal, das auch dem tuberkulösen Granulationsgewebe zukommt, zu erwähnen — abgesehen von den kleinkernigen Leukozytenformen — das Auftreten größerer mononukleärer. In dem 1½tägigen Stadium sind die für das tuberkulöse Granulationsgewebe charakteristischen Veränderungen noch sehr wenig entwickelt, Infiltration und Exsudation lebhaft.

An der in der ersten Versuchsreihe verwandten Haut treten die zelligen Infiltrate und Wucherungen wesentlich zurück in ihrer Mächtigkeit gegenüber den in der zweiten Versuchsreihe verarbeiteten Hautstücken. Wucherungen der Gefäßwandzellen und Bildung spindeliger und sternförmiger großer Elemente aus denselben sind auch hier zu erkennen.

Ergebnis.

Das Ergebnis unserer Versuche ist völlig negativ. Unwesentliche Differenzen im Ausfall der Hautreaktionen können

weder nach der einen noch nach der anderen Seite ausschlaggebend sein und weder als Reaktionsverstärkung noch als Reaktionsverminderung gedeutet werden. Zur Erklärung kleiner Unterschiede ist anzuführen, daß die intrakutane Injektion von Gewebsbrei nicht ganz ohne Trauma einhergehen kann, zumal die Kanülen nicht so dünn angewandt werden können wie bei Injektion von Flüssigkeiten.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

In 9 Versuchen wird Papelbrei aus Papeln verschiedenen Alters mit und ohne Alttuberkulin, zum Teil unter Hinzufügung von Komplement, ferner normaler Hautbrei desselben Individuums unter gleichen Bedingungen und als Kontrolle Tuberkulinverdünnungen allein einerseits tuberkulinempfindlichen, andererseits tuberkulinunempfindlichen, sicher nicht tuberkuloseinfizierten Kindern intrakutan injiziert. In keinem Falle läßt sich irgendeine Beeinflussung der Reaktion durch Papelsubstanzen feststellen; insbesondere *fallen alle intrakutanen Injektionen bei gesunden tuberkulinunempfindlichen Menschen negativ aus. Die Fellnerschen Prokutine existieren nicht.* Andererseits waren die Papelsubstanzen auch nicht imstande, die lokalen Tuberkulinreaktionen tuberkuloseinfizierter Individuen nach irgendeiner Richtung hin deutlich zu beeinflussen. Schließlich waren an den Stellen, wo nur Papelbrei injiziert war, niemals Herdreaktionen zu erzeugen, während, wie das Aufflammen lokaler Tuberkulinreaktionen bewies, die Bedingungen für die Entstehung der Herdreaktionen erfüllt waren.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß in lokalen Tuberkulinreaktionen, selbst solchen, die schon ein gewisses Alter haben, erfahrungsgemäß besonders leicht aufflammen, das heißt Herdreaktionen geben, und erwiesenermaßen reichlich spezifische Gewebselemente enthalten, keine Stoffe nachweisbar sind, mit denen die Tuberkulinempfindlichkeit passiv übertragen werden kann. So wird es wahrscheinlich, daß die Fähigkeit, mit Tuberkulin in spezifischer Weise zu reagieren, eine Funktion der *lebenden* spezifischen Gewebselemente ist. Der tuberkuloseinfizierte — und unter gewissen Umständen auch der mit abgetöteten Tuberkelbazillen vorbehandelte (*Bessau*) — Organismus gewinnt die Fähigkeit, auf Tuberkulinreiz hin aus Gefäßwandzellen Zellen mit spezifischer Funktion, „Tuberkulozyten", zu entwickeln, die in noch nicht geklärter Weise als lebende Organismen mit der Tuberkulinsubstanz reagieren, wo-

bei es zur Entstehung von entzündungs- und fiebererregenden Stoffen kommt, die nach unserer — an dieser Stelle nicht näher zu begründenden — Auffassung der anaphylaktischen Noxe sehr nahe stehen oder mit ihr zu identifizieren sind. Wir wissen längst, daß das „Anaphylatoxin" unter recht verschiedenen Versuchsbedingungen entsteht; hier hätten wir den interessanten Spezialfall, daß das Anaphylatoxin das Ergebnis einer Reaktion zwischen Tuberkulin und lebenden Tuberkulozyten darstellt. Es wird nicht leicht, dürfte aber möglich sein, diese Auffassung experimentell zu erhärten.

Wir sind eingangs von der Auffassung ausgegangen, daß Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz in enger Beziehung zueinander stehen. *Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz sind eine Funktion des lebenden Tuberkulozyten.*

Literaturverzeichnis.

Bail, Übertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Ztschr. f. Immunitätsforschung. 1910. Bd. 4. S. 470. — *Bessau*, Die Tuberkulinüberempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f. Kinderh. 1915. Bd. 81. S. 5. — *Derselbe*, Über die Hervorrufung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit. Berl. klin. Wschr. 1916. Nr. 29. S. 801. — *Fellner*, Überimpfung mit Pirquetschen Papelsubstanzen am Menschen. Wien. klin. Wschr. 1919. Nr. 36. S. 936. — *Derselbe*, Über Hautimmunität und Tuberkulose (Sammlung klin. Vorträge (Volkmann). J. A. Barth. Leipzig 1919. Nr. 779/780.) — *Klemperer* und *Peschic*, Zur Frage der Beziehungen zwischen Haut und Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1923. Nr. 13. S. 403. — *Martenstein* und *Schapiro*, Zur Frage der Beziehungen zwischen Haut und Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1923. Nr. 29. S. 947. — — *P. H. Römer* und *O. Köhler*, Dtsch. med. Wschr. 1915. Nr. 13. S. 392. (Die ausführliche Originalarbeit ist während des Krieges verloren gegangen.)

VII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Warschau [Direktor: Prof. *Michalowicz*] und dem Institut für Serumforschung [Direktor: Dr. L. *Hirszfeld*].)

Studien über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

I. Mitteilung.

Von

HEINRICH BROKMAN und HANNA HIRSZFELD.

Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hat in der inneren Medizin eine gewisse Bedeutung erlangt und stellt, wenn auch keine spezifische, so doch diagnostisch verwertbare Reaktion dar. Es war daher von Interesse, die Methode bei bestimmten Störungen des Säuglings- und Kindesalters anzuwenden. Doch ergab die nähere Untersuchung, daß die Versuchsanordnung der meisten Autoren gewisse Lücken enthielt. Wir waren daher genötigt, uns zunächst mit der Theorie und der Technik des Phänomens selbst zu beschäftigen.

Rein historisch möchten wir bemerken, daß nach den *grundlegenden* Arbeiten im Jahre 1894 von *Biernacki*, 1917, also ein Jahr vor der bekannten Mitteilung von *Fahraeus*, *L. Hirszfeld* die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen bei Malaria beschrieb, ohne die ältere Literatur berücksichtigen zu können (die Arbeit wurde an der mazedonischen Front gemacht). Der Verfasser vermutet, daß auch bei anderen Krankheiten das Phänomen der raschen Blutsenkung sich wird feststellen lassen. Bei Malaria beruht dasselbe lediglich auf der Hypoglobulie.

Die Beobachtung, daß bei Hypoglobulie die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen erhöht ist, ist älteren Datums. Nach *Fahraeus* wurde sie zuerst von *Nasse*, 1836, erhoben, ohne indessen in der Technik Berücksichtigung zu finden. *Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes hängt sowohl*

von der Eigenschaft des Plasmas wie von der der Erythrozyten ab (wie manche Autoren vermuten, ohne experimentelle Beweise zu führen) und schließlich *von dem Verhältnis der Plasmamenge zu der der Erythrozytenzahl*[1]). Die meist übliche Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit im Gesamtblut abstrahiert von diesen letzten zwei Momenten, so daß man Zahlen erhält, die schon aus theoretischen Gründen keinen Vergleichswert besitzen. Bevor wir daher an die klinischen Probleme herangehen konnten, wollten wir zunächst das dritte Moment ausgleichen und stets mit dem gleichen Verhältnis vom Plasma zu den Erythrozyten arbeiten. Auf die quantitativen Verhältnisse, die dabei befolgt werden müssen, gehen wir später ein. Jetzt möchten wir noch die Frage einer Diskussion unterwerfen, inwieweit Austauschversuche zwischen den Blutkörperchen und Plasma verschiedener Individuen möglich sind.

Wir wissen, daß rote Blutkörperchen der Menschen gruppenspezifische Eigenschaften haben und sich entsprechend der Landsteinerschen Regel agglutinieren lassen. (Diese Regel müssen wir als bekannt voraussetzen.) Es ist klar, daß Austauschversuche nur innerhalb der gleichen Gruppe möglich sind, und daß die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit im Plasma, welches die Erythrozyten agglutiniert, wertlos ist. In dieser Beziehung herrscht leider in der Literatur eine heillose Verwirrung, hervorgerufen durch eine unglückliche Beschreibung *Fahraeus'*, daß die Erythrozytensenkung auf einer Autoagglutination beruht. *Fahraeus* selbst betont zwar in seiner englischen Monographie, daß er diese „Autoagglination" nicht mit der spezifischen Agglutination verwechseln möchte. Es gibt bei manchen Menschen und Tieren Agglutinine gegen das eigene Blut, die *nur* in der Kälte wirken. Eine pathologische Bedeutung scheint dieser Autoagglutination nicht zuzukommen.

L. Hirszfeld, teilweise mit *Bialosuknia*, hat die spezifische Autoagglutination von der Senkungsgeschwindigkeit durch folgende Merkmale getrennt: a) Bei spezifischer Iso- und Autoagglutination werden die Erythrozyten verklebt, bei der Sen-

---

[1]) So fand *L. Hirszfeld*, daß bei tropischer Malaria die roten Blutkörperchen sich anscheinend sehr schnell senken; sobald man aber die normalen Erythrozytenzahlen künstlich durch Zusatz von Blutkörperchenbrei restituierte, war die Senkungsgeschwindigkeit normal. Verfasser stellte daher die Forderung auf, mit gleichem Blutkörperchenvolumen zu arbeiten. Erst jüngst wurde diese Forderung von *Abderhalden*, *Boenninger* und *Hermann* erhoben.

kung entstehen lediglich nichtverklebte Körnchen, die beim Schütteln sofort auseinandergehen. b) Kälte und Hypertonie heben die Senkung auf, während spezifische Autoagglutination durch Kälte überhaupt erst möglich wird. c) Durch Absorption in der Kälte lassen sich die Autoagglutinine entfernen. Ein solches der Autoagglutination beraubtes Plasma agglutiniert die Blutkörperchen weder in der Kälte noch in der Wärme, die Senkungsgeschwindigkeit bleibt aber quantitativ unverändert. Selbst wenn diese zwei Vorgänge ähnliche physikalische Grundlagen haben sollten, dürfen sie keineswegs verwechselt werden. Diese richtige Auseinanderhaltung verfechten unseres Wissens in der deutschen Literatur lediglich *Kurt Meyer* und *Alexander*, während manche Forscher sogar die Isoagglutination mit der Senkungsgeschwindigkeit verwechseln. *Bei Austauschversuchen muß die Möglichkeit der Isoagglutination unbedingt im Auge behalten werden.* Nach unseren Beobachtungen kann die Isoagglutination die Senkungsgeschwindigkeit nach zwei Richtungen beeinflussen. Bei schwacher Agglutination senken sich die Blutkörperchen schneller; bei starker Agglutination verstopft sich leicht die Pipette, wodurch die Senkung verunmöglicht wird und der Eindruck einer verlangsamten Senkung entsteht. Soweit wir die Literatur übersehen, wurden Austauschversuche ohne vorherige Prüfung der Gruppen gemacht, so daß die Ergebnisse nicht einwandfrei sind.

Wir zeigten eingangs, daß für die Erzielung von Vergleichswerten das Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen gleich sein muß. Diese Methodik hatte aber noch andere, von den meisten Forschern unberücksichtigte Fehlerquellen. Alle Autoren benutzen einen Teil 2—3%ige Natrium-citricum-Lösung auf 9 Teile Blut. Die wirkliche Verdünnung des Plasmas mit Natrium citricum hängt dann von der relativen Plasmamenge ab. Auf dieses Moment wurden wir durch die kritische Arbeit von *Boenninger* und *Herrmann* aufmerksam gemacht. Ein hyperglobulisches Blut, welches relativ wenig flüssiges Plasma enthält, wird daher mehr durch die gleiche Zitratlösung verdünnt, als ein anämisches Blut mit viel Plasma. Nun spielt Zusatz von Elektrolytenlösungen eine ganz hervorragende Rolle: schon geringe Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung oder Aqua verlangsamen die Senkung, und Hypertonien von 1,5—2% können die Senkung *ganz* aufheben. *Es ergibt sich daher als Vorbedingung zur Gewinnung von Vergleichswerten, daß man die Zitratmenge nicht auf das*

Gesamtblut, sondern auf Plasma umrechnet. Die Bestimmung des Volumens der roten Blutkörperchen ist allerdings wieder von der Senkungsgeschwindigkeit abhängig. Die gleiche Menge der schnellfallenden Erythrozyten nimmt weniger Volumen ein, als diejenige der langsam fallenden, so daß die gleichhohen Schichten der sich spontan gesenkten Blutkörperchen keineswegs der gleichen Blutkörperchenzahl entsprechen. Diese Fehlerquelle läßt sich *zum Teil* durch starkes Zentrifugieren vermeiden, dadurch verschwindet der Einfluß des Plasmas, und das Volumen der roten Blutkörperchen verschiedener Individuen geht ungefähr der Blutkörperchenzahl parallel.

Zusammenfassend möchten wir daher sagen, daß folgende Modifikationen in der Methodik auf Grund unserer Versuche und literarischen Studien für die Gewinnung der Vergleichswerte angezeigt sind: a) die Anwendung des gleichen Verhältnisses von Plasma zu den roten Blutkörperchen, b) die Berechnung der Zitratlösung in bezug auf das Plasma (und nicht auf das Gesamtblut).

Unsere Technik also gestaltet sich folgendermaßen: Graduierte Zentrifugengläser werden bis zu 1 cm mit 2%iger Natriumcitricum-Lösung gefüllt. Alsdann wird das Blut aus der Armvene oder Sinus longitudinalis entnommen, rasch in die Röhrchen bis zu 6 cm eingefüllt, gut vermischt und möglichst rasch während 15 Minuten zentrifugiert. Alsdann wird das Volumen der Flüssigkeit abgelesen, das Plasma abgehoben und mit so viel Natrium citricum aufgefüllt, daß das Volumen des Plasmas zum Natrium citricum sich wie 1 : 1 verhält. Z. B. wir erhalten 3 cm obenstehender Flüssigkeit; da dasselbe 1 cm Natrium citricum enthält, so beträgt das Volumen des Plasmas 2 cm. Um das Verhältnis 1 : 1 zu gestalten, müssen wir noch 1 cm Natrium citricum zusetzen. Nachdem bringen wir 0,2 abzentrifugierte Blutkörperchen mit 1,8 der Plasmazitratmischung in ein Reagenzglas zusammen, mischen gut durch und ziehen in eine 1 cm in 100 Teilen geeichte Pipette von der Länge 22 cm bis zur oberen Marke, schließen das untere Loch der Pipette mit dem Finger zu und verstopfen schnell das obere Ende mit Plastelin. Wir beobachten alle 10 Minuten, doch geben wir in den Protokollen meistens nur die Endzahlen nach 60 Minuten, welche die Höhe der blutkörperchenfreien Säule anzeigen. Die Pipetten sind praktischer als die von *Linzenmayer* angegebenen Röhrchen, da sie eine genauere Beobachtung ermöglichen, indem sie mehr Teilungen enthalten, besonders bei der Anwen-

dung unserer Technik, bei der wir mit einer größeren Blutkörperverdünnung arbeiten und deshalb der Versuch viel schneller abläuft.

Zunächst haben wir uns mit dem von *Fahraeus* beschriebenen Phänomen der schnellen Blutkörperchensedimentierung bei Schwangeren und der langsamen beim Fötus näher beschäftigt. Das Blut der Mutter wurde möglichst sofort aus der Nabelschnur entnommen. In dieser Weise haben wir eine Reihe vergleichender Werte enthalten, die um so mehr an Bedeutung gewinnen, als bei unserer Technik ein wichtiger, die Beurteilung störender Faktor, nämlich die Hyperglobulie, eliminiert wurde; bekanntlich tritt die Hyperglobulie im Neugeborenenblut stark hervor.

Protokoll 1.

Nach 60 Minuten:

	Mutter	Frucht
I.	Fall 46 mm	6,5 mm
II.	„ 31 „	4 „
III.	„ 66 „	32 „
IV.	„ 50 „	8.5 „
V.	„ 30 „	5 „

Unsere Versuche bestätigen, daß das Blut der Kreißenden um ein Vielfaches schneller sich senkt als das Blut des zugehörigen Kindes, und daß im allgemeinen ein bestimmtes Zahlenverhältnis zwischen der Senkungsgeschwindigkeit der beiden besteht: nämlich das mütterliche Blut senkt sich 6--7 mal schneller als das fötale. Nur ein Fall (Huk III) macht hier eine Ausnahme, weil hier eine schnelle Sedimentierung vorlag, was nach den Untersuchungen *Györgys* für Lues spricht. Im Sinne der Untersuchungsergebnisse von *Sachs* und *Oettingen* würde dieses Phänomen mit einer größeren Labilität der Blutkolloide bei Schwangeren, einer größeren Stabilität bei der Frucht im Zusammenhang stehen.

Handelt es sich aber lediglich um Änderung der Plasmakolloide? Wir bemühten uns, dieses Phänomen zu analysieren, indem wir das Serum und Plasma der einen Blutart zum Serum und Plasma der anderen hinzufügten. Im voraus erwarteten wir, daß das Hinzufügen des mütterlichen Plasmas einen beschleunigenden Einfluß auf die Sedimentierung des fötalen Blutes haben wird, indem es die Sedimentierung beschleunigende Körper enthält (Globulina).

Protokoll 2.

Nach 60 Minuten:

1,8 Plasma I	1,7 Plasma I
0,2 Blutkörp. I	0,1 Plasma II
	0,2 Blutkörp. I
4 mm	6,5 mm

I = Frucht. II = Mutter.

Diese Voraussetzung hat sich, wie aus dem Protokoll zu sehen ist, bestätigt. Überraschend dagegen wirkte die Beobachtung des stark hemmenden Einflusses des Serums und Plasmas der Frucht auf die Sedimentierung des mütterlichen Blutes selbst in geringen Mengen, die eine einfache Verdünnung mit „physiologischem" Plasma unwahrscheinlich machten.

Protokoll 3.

Nach 60 Minuten:

A.	1,8 Plasma II	1,5 Plasma II	1,5 Plasma II
	0,2 Blutkörp. II	0,3 Plasma I	0,3 Kontrolle
		0,2 Blutkörp. II	0,2 Blutkörp. II
	45 mm	27 mm	34 mm

I = Frucht. II = Mutter.

Bemerkung: In der Kontrolle ersetzt die Ringersche Lösung das Plasma, und Natrium citricum befindet sich darin in derselben Menge wie im Plasma.

Nach 60 Minuten:

B.	1,8 Plasma P	1,5 Plasma P	1,5 Plasma P
	0,2 Blutkörp. P	0,3 Serum I	0,3 Serum P
		0,2 Blutkörp. P	0,2 Blutkörp. P
	70 mm	42 mm	60 mm

P = Blut eines 4 jährigen tuberkulösen Kindes. I = Frucht.

C.

1,8 Plasma II	1,6 Plasma II	1,7 Plasma II	1,75 Plasma II
0,2 Blutkörp. II	0,2 Plasma I	0,1 Plasma I	0,05 Plasma I
	0,2 Blutkörp. II	0,2 Blutkörp. II	0,2 Blutkörp. II
27 mm	14 mm	16 mm	23 mm

I = Frucht. II = Mutter.

Unsere Versuche zeigten, daß die Hemmung nicht allein durch die beim Zusatz des fremden Plasmas oder Serums hervorgerufene Verdünnung des die Sedimentierung beschleunigenden Körpers des mütterlichen Plasmas bedingt ist — auch

nicht durch den Einfluß der im Plasma oder Serum der Frucht enthaltenen Elektrolyten. Erstens sind diese Elektrolyten auch im Serum und Plasma der Mutter enthalten, dann hemmen das fötale Plasma und Serum sogar in kleinen Mengen stärker die Sedimentierung als die entsprechenden Verdünnungen der Ringerschen Lösung. Unsere Versuche, welche einen hemmenden Einfluß auch bei anderen langsam sedimentierenden Blutarten aufwiesen, beweisen, daß das Blutplasma zwei Eigenschaften besitzt: 1. einen senkungsbedingenden Faktor und 2. einen suspendierenden, also die Senkung hemmenden Faktor. Die Frage, ob und welche pathologische Bedeutung dem suspendierenden Faktor zukommt, lassen wir vorderhand offen.

Es ist schwer, auf Grund unserer Versuche zu entscheiden, ob dieser suspendierende Faktor von bestimmten chemischen Körpern oder vom physikalischen Zustand der Serumkolloide abhängig ist. Die Untersuchungen, welche zu erklären suchten, ob dieses Phänomen von Albuminen oder Globulinen abhängt, führten zu keinem bestimmten Resultat; denn sowohl die Albumine wie die Globuline, welche wir aus dem Serum der Frucht isolierten, hemmten die Blutkörperchensenkung fast in gleicher Weise.

Bei der Untersuchung des senkungshemmenden Einflusses der Elektrolyten, besonders des Natrium citricum, fiel es uns auf, daß verschiedene Blutarten nicht gleichmäßig gehemmt werden: Die Senkung des schnell sedimentierenden Blutes wird stark gehemmt, die des langsam sedimentierenden schwächer; das Blut der Frucht wird nur sehr wenig in seiner Senkungsgeschwindigkeit gehemmt.

Protokoll 4.

Nach 60 Minuten:

A.

1,8 **Plasma I**	1,8 **Plasma II**	1,6 **Plasma I**	1,6 **Plasma II**
0,2 **Blutkörp. I**	0,2 **Blutkörp. II**	0,2 **Natr. citr.**	0,2 **Natr. citr.**
		0,2 **Blutkörp. I**	0,2 **Blutkörp. II**
13 mm	54 mm	11 mm	30 mm

I = Mongolismus. II = Diabetes mellitus.

B.

1,8 **Plasma P**	1,5 **Plasma P**
0,2 **Blutkörp. P**	0,3 **Natr. citr.**
70 mm	44 mm

P = Blut eines tuberkulösen 4 jährigen Kindes.

C.	1,8 Plasma I 0,2 Blutkörp. I	1,5 Plasma I 0,3 Natr. citr. 0,2 Blutkörp. I
	3 mm	3 mm

I = Frucht.

Der senkungshemmende Einfluß der Natrium-citricum-Lösung kann sowohl indirekt durch Beeinflussung des Plasmas oder Serums oder direkt durch Beeinflussung der Blutkörperchen selbst bedingt sein.

Um die verschiedenen Eigenschaften der Blutkörperchen unabhängig vom Plasma zu untersuchen, bemühten wir uns, als Medium anstatt Plasma eine 6%ige Gummiarabikum-Ringerlösung mit P_H 7,6 zu benutzen. Diese Lösung ist mit Plasma isoviskös und nach den Untersuchungen des Med. Research Council und *Küstner* der beste Blutersatz zur intravenösen Injektion in den Fällen von Anämie, Shock. Wenn wir zu der 6%igen Gummiarabikumlösung Blutkörperchen zusetzen, senken sie sich mit einer großen Geschwindigkeit. Es entstehen dabei kleine Klümpchen, welche an die Hämagglutination erinnern, ohne jedoch gänzlich zu verklumpen. Es zeigte sich, daß die im *eigenen Plasma schnell fallenden Blutkörperchen manchmal in den Gummilösungen langsamer fallen als die im Plasma sich langsamer senkenden.*

Da wir mit gut in Natrium citricum und Ringer gewaschenen Blutkörperchen arbeiteten, so kann man dieses Phänomen einzig durch die verschiedenartigen Eigenschaften der Blutkörperchen selbst erklären. Eine solche Umkehrung in der Senkungsgeschwindigkeit in der Gummilösung ist jedoch nicht regelmäßig zu beobachten. In den Gummiarabikumversuchen konstatierten wir, daß das Natrium citricum eine ganz verschiedene Wirkung auf die langsam und schnell fallenden Blutkörperchen ausüben kann.

Protokoll 5.

Nach 60 Min.:	Nach 10 Min.:	Nach 10 Min.:
1,8 Plasma I 0,2 Blutkörp. I	0,6 Gummi arabic. 0,3 Blutkörp. I	0,45 Gummi arabic. 0,15 Natr. citr. 0,3 Blutkörp. I
13 mm	36 mm	37 mm

Nach 60 Min.:	Nach 10 Min.:	Nach 10 Min.:
1,8 Plasma II	0,6 Gummi arabic.	0,6 Gummi arabic.
0,2 Blutkörp. II	0,3 Blutkörp. II	0,15 Natr. citr.
		0,3 Blutkörp. II
54 mm	35 mm	25 mm

I = Ulcus ventriculi. II = Carcinoma oesophagi.

Wir sehen, daß die Blutsenkung (Agglomeration) bei beiden Blutarten in diesem Falle die gleiche ist. Doch werden die schnell sich im eigenen Plasma senkenden durch Natrium citricum stärker gehemmt.

Außer Natrium citricum fanden wir in den Gummiversuchen, daß auch das Blutserum und die hypertonische Kochsalzlösung hemmende Eigenschaften besitzen.

Protokoll 6.

Nach 10 Minuten:

0,6 Gummi arabic.	0,4 Gummi arabic.	0,4 Gummi arabic.
0,25 Blutkörp. I	0,2 Serum I	0,2 Ringer
	0,25 Blutkörp. I	0,25 Blutkörp. I
50 mm	20 mm	30 mm

Nach 30 Minuten:

0,6 Gummi arabic.	0,4 Gummi arabic.
0,2 Blutkörp. II	0,2 NaCl 5 %
33 mm	0,2 Blutkörp. II
	1 mm

I = normaler Säugling. II = Carcinoma oesophagi.

Wir dachten zuerst, daß die Elektrolyten auf Umwegen der Stabilisierung der Globuline wirken, und das ist wohl teilweise der Fall. Doch zeigen die Versuche, daß außerdem die Erythrozyten in ihrer Suspensionsstabilität auch unabhängig von den Plasmakolloiden durch Serum- oder Elektrolytenzusatz beeinflußt werden können. Ebenfalls fand *Popowski* in noch nicht publizierten Untersuchungen in unserer Klinik, daß die langsam sedimentierenden Blutkörperchen in Natrium citricum schneller fallen als die schnell sedimentierenden.

Für die Anschauung, daß das Senkungsphänomen nicht nur von dem flüssigen Anteil des Blutes abhängt, sondern auch eine Funktion der Blutkörperchen selbst darstellt, spricht fol-

gender Austauschversuch mit gewaschenen Blutkörperchen (die Blutkörperchen wurden innerhalb der gleichen serologischen Gruppe ausgetauscht).

Protokoll 7.

Nach 60 Minuten:

1,8 Plasma I 0,2 Blutkörp. I	1,8 Plasma II 0,2 Blutkörp. I	1,8 Plasma II 0,2 Blutkörp. II	1,8 Plasma I 0,2 Blutkörp. II
40 mm	21 mm	3 mm	10 mm

I = Pneumonia cruposa. II = normales Kind.

Das Protokoll beweist, daß die schnellsedimentierenden Blutkörperchen (des Falles I), die zuerst in Natrium-citricum-dann in Ringerlösung gewaschen und möglichst plasmafrei waren, viel schneller im normalen Plasma (Fall II) fallen als die dazugehörigen langsam sedimentierenden. In dem beschleunigenden Plasma (des Falles I) senken sich die langsam sedimentierenden Blutkörperchen viel langsamer als die eigenen dazugehörigen schnell sedimentierenden. Man sieht daraus, *daß die kolloidchemischen Veränderungen des kranken Organismus sich nicht nur in den Körpersäften, sondern auch in den Blutzellen abspielen.* In dem oben zitierten Buch von *Fahraeus* (Seite 114) finden wir Austauschversuche, die auf ähnliche Verhältnisse hinweisen. Leider spricht Verfasser nur von der Isohämolyse ohne die Isoagglutination zu berücksichtigen, die viel häufiger ist und, wie wir es zeigten, die Versuchsergebnisse ganz anders gestaltet.

Die klinischen Untersuchungen erstrecken sich auf 34 Fälle, hauptsächlich Kinder (32) in verschiedenem Alter. Bei den Kindern mit offener Fontanelle wurde das Blut mittels der Toblerschen Methode aus dem Sinus longituginalis entnommen.

In den Tuberkulosefällen sowohl wie bei den fieberhaften Zuständen konnten wir das bekannte Phänomen der beschleunigten Blutkörperchensenkung bestätigen. Außerdem erhielten wir eine sehr schnelle Sedimentierung in einem Fall von Jaksch-Hayemscher Anämie, Diabetes mellitus, Dekomposition, Bronchiektasie, Poncetscher Gelenkerkrankung.

Unser Protokoll unterscheidet sich insofern von den anderen bis jetzt publizierten, daß das Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen und die Plasmaverdünnung durch

Protokoll 8.

Fall	Alter	Diagnose	Senkungsgeschwindigkeit nach 60 Minuten in mm
1.	2 Monate	Angeborener Herzfehler (Transposition der Gefäße)	20
2.	9 „	Meningitis Tbc.	42
3.	6 „	Dystrophia dyspeptica	20
4.	6 „	Decompositio mit toxischem Einschlag (Temp. 38,7)	80
5.	10 Jahre	Rheumatism. articul. subacut. (Temp. 38)	82
6.	6 „	Emphyema pleurae (Temp. 38)	82
7.	16 Monate	Mongoloide Idioti	13
8.	13 Jahre	Diabetes mellitus	54
9.	2 Monate	Erythrodermia desquamativa	12
10.	8 „	Normaler Säugling	15
11.	1½ Jahre	Rachitis	11
12.	14 Monate	Normales Kind	6
13.	9 „	Anaemia splenico Jacksch-Hayem	55
14.	2 Jahre	Tbc. gland. bronch. (fieberfrei)	30
15.	1½ „	Meningismus	10
16.	3½ „	Pneumonia cruposa	40
17.	8 „	Tbc. gland. bronch. (status subfebrilis)	30
18.	8 „	Tbc. pulmonum II St.	30
19.	7 „	Tbc. gland. bronch. (fieberfrei)	24
20.	11 „	Bronchitis susp. Adhaesio Pleurae	20
21.	11 „	Tbc. pulmonum II St. (Status subfebrilis)	21
22.	9 „	Status subfebrilis pirquet	10
23.	11 „	Bronchitis chronica Bronchiektasis	60
24.	11 „	Tbc. gland. bronch.	27
25.	5 „	Rheumat. artic. Poncet (Temp. 38)	78

Natrium citricum überall konstant ist. Die Zahlen haben somit einen großen Vergleichswert. Sie zeigen, daß wirklich die Krankheiten mit Globulinvermehrung und Labilitätserhöhung eine vermehrte Senkungsgeschwindigkeit aufweisen. Es ist zu erwarten, daß Stoffwechselstörungen des Kindesalters die Senkungsgeschwindigkeit beeinflussen werden, wobei die Konzentration der Elektrolyten im Blute von Bedeutung sein kann. Die von uns angegebene Methodik wird einen Vergleich mit den bis jetzt gefundenen Zahlen ermöglichen.

Zusammenfassung:

I. Bei der Methodik der Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen müssen zwei Momente berücksichtigt werden: a) das quantitative Verhältnis der Blutkörperchen zum Plasma, b) die relative Quantität der zugesetzten Elektrolyte (Natrium citricum oder Oxalicum), die auf das Plasma und nicht auf das Gesamtblut umgerechnet werden müssen.

Diese zwei Momente berücksichtigend, werden technische, im Text erläuterte Änderungen vorgeschlagen.

II. Vergleichsversuche mit dem Blute der Kreißenden und der Frucht zeigen eine etwa sechsmal langsamere Sedimentierung bei der Frucht, welche bei unserer Versuchsanordnung nicht auf Hyperglobulie beruht.

III. Das Plasma und das Serum mancher langsam sedimentierenden, namentlich fötalen Blutarten übt beim Zusatz zu dem schnell sedimentierenden Blute eine hemmende Wirkung aus.

Die Differenz zwischen der Senkung des fötalen und mütterlichen Blutes ist demnach ein komplexer Vorgang, beruhend auf 1. senkungsbeschleunigenden Faktoren des mütterlichen Blutes, 2. senkungshemmenden des kindlichen Blutes, 3. bei der früher üblichen Technik auch auf der Hyperglobulie des fötalen Blutes.

Ob diese hemmende Eigenschaft des fötalen Blutes von bestimmten Körpern („Suspensinen") abhängt oder lediglich durch das gegenseitige Verhältnis der Bluteiweißarten hervorgerufen wird, kann einstweilen nicht entschieden werden.

IV. Mehrere Versuche weisen darauf hin, daß die Blutkörperchen an und für sich, unabhängig vom Plasma, verschiedene Senkungsgeschwindigkeit besitzen:

a) In der isoviskösen Gummiarabikumlösung weisen verschiedene Blutkörperchen Unterschiede in der Sedimentierung auf. Die im Plasma sich schnell senkenden Blutkörperchen agglomerieren manchmal im Gumiarabikum viel langsamer als die langsam sedimentierenden und umgekehrt.

b) Natrium-citricum-Zusatz beeinflußt in ungleicher Weise verschiedene Blutsorten. Dieses Phänomen hat besonders bei der jetzigen Versuchsanordnung, welche Natrium citricum benutzt, eine große praktische Bedeutung, da der Zusatz von

Natrium citricum die Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit zu verwischen droht.

c) Austauschversuche mit den in Natrium citricum und Ringerscher Lösung gewaschenen Blutkörperchen zeigen, daß die Senkungsgeschwindigkeit von den Eigenschaften der Blutkörperchen selbst abhängen kann. Offenbar spielen sich die kolloidchemischen Veränderungen in krankhaften Zuständen nicht nur in den Körpersäften, sondern auch in den Blutzellen ab.

V. Die Untersuchungsergebnisse am klinischen Material mittels unserer Technik zeigten schnelle Sedimentierung besonders in den Tuberkulosefällen, in verschiedenen fieberhaften Zuständen, in einem Falle von Diabetes mellitus, Jaksch-Hayemscher Anämie, Bronchiektasien, Poncetschem Gelenkrheumatismus, Dekomposition.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Pflügers Archiv f. ges. Phys. 193. — *Biernacki*, Ztschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 19. 1894. Wiener Klin. Wschr. 36. 37. 1894, Ztschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 23. 1879. Deutsche med. Wschr. Nr. 48, 53. 1897. Gazeta lekarska. Nr. 11. 1894. (Polnisch.) — *Boenninger* und *Hermann*, Klin. Wschr. Nr. 16. 1923. — *Caspari, Eliasberg, Fiegel*, Klin. Wschr. Nr. 9. 1923. — *Fahraues*, Biochem. Ztschr. 1918 und das grundlegende Buch: „The Suspension Stability of the blood". Stockholm 1921. (Dort auch ältere Literaturangabe.) — *György*, Münch. med. Wschr. Nr. 26. 1921. — *L. Hirszfeld*, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. Nr. 41. 1917.

VIII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

Über eigenartigen Verlauf maligner Lymphdrüsenerkrankungen bei intensiver Röntgenbestrahlung.

Von

Dr. O. CRAMER.

Die Entstehungsursachen der Leukämien und die Beziehungen zwischen den einzelnen Formen dieser Systemerkrankungen sind noch so dunkel, daß es sich wohl lohnt, über einen längeren Zeitraum beobachtete Fälle bekanntzugeben, besonders wenn dieselben einen atypischen Verlauf aufweisen, der ihre Einreihung unter die genauer abgegrenzten Krankheitsbilder nicht so ohne weiteres gestattet.

Wenn trotz den übrigen klinischen Symptomen uns das Blutbild im Stiche läßt, ist die richtige Diagnose oft sehr schwierig, wenn nicht unmöglich, was doch für unser Handeln sowohl gegenüber dem Patienten als seiner Umgebung von Wichtigkeit ist. Die uns zu Gebote stehenden Mittel bei den erwähnten Erkrankungen sind nicht zahlreich und kaum von durchschlagendem Erfolge, sie können aber, mindestens für eine gewisse Spanne Zeit, dem Kranken eine solche Erleichterung bringen, die sogar eine Heilung vortäuschen kann. Unter diesen Mitteln stehen die Röntgenbestrahlungen an erster Stelle, wenn auch sie wohl zu bessern vermögen, nicht zu heilen (*Waltershöfer*).

Aber gerade in der Anwendung derselben hat sich in der letzten Zeit ein Umschwung eingestellt, da man, durch die Erfahrung gewitzigt, einsehen lernte, wie schädlich oft zu intensive Bestrahlung, trotz augenblicklichem Erfolge, sein kann.

So hat besonders *Parrisius* vor Überdosierung bei Bestrahlung von myelogener Leukämie gewarnt, und es gibt zu denken, wenn *Rosenthal* bei Behandlung der Leukämie mit Tiefen-

bestrahlung unter 11 Fällen 3 mal Exitus im Anschluß an dieselbe beobachtete.

Im folgenden sei das Wesentlichste aus den Krankengeschichten von zwei Fällen, die im Kinderspital Zürich zur Beobachtung kamen, mitgeteilt:

1. Fall. B. Albert, geboren 14. 6. 1912, kommt am 14. 2. 1920 in poliklinische Behandlung. In der Familienanamnese nichts Besonderes. Es ist das dritte Kind, wurde 7 Monate gestillt und litt nie an Verdauungsstörungen; von früheren Krankheiten sind Masern, Keuchhusten und Grippe zu erwähnen. Der Knabe leide viel an Katarrhen der oberen Luftwege, schlafe mit offenem Munde und schwitze sehr viel. Er ist im Juli 1919 von der Mutter aus Deutschland in die Schweiz gebracht worden, und damals schon wurde *eine Drüsenschwellung am Halse* bemerkt, welche seither, trotz Lebertran und Öleinreibungen, an Größe zugenommen habe. In der Poliklinik wird *unterhalb dem rechten Ohre und hinter demselben eine taubeneigroße, knorpelharte, im hinteren Teil mit der Haut verwachsene Drüsengeschwulst festgestellt. Die Geschwulst ist nach allen Seiten scharf abgegrenzt.* Nach unten schließen sich an dieselbe eine ganze Gruppe bis bohnengroße Drüsen an, die den Supraklavikularraum ausfüllen und noch ziemlich stark vorwölben. Übrige Drüsen nicht besonders vergrößert. Die Haut selbst ist intakt, und es kann nirgends Fluktuation nachgewiesen werden. Der Knabe ist kräftig gebaut und in gutem Ernährungszustande, sieht gesund aus, wenn auch etwas blaß. Lungen und Herz ohne Befund. Über dem Sternum und im ersten I. R. rechts und links davon Perkussionsschall etwas gedämpft. Leber und Milz nicht vergrößert. Pirquet-, Phymatin- und Wassermannreaktion negativ. Nervensystem o. B.

Blut: 4610000 Rote, 11400 Leukozyten. Neutroph. 71,5%, Lymphoz. 17%, Eos. 3,75%, Monoz. 7,75%. Reichlich Blutplättchen. H. S. 65%.

Am 20. 2. 1920 Aufnahme in das Kinderspital.

23. 2. Leukozyten 9500, Neutroph. 63 1/3%, Lymphoz. 23 1/3% (davon große 10 2/3%), Eos. 6%, Monoz. 5 2/3%, Mastz. 1/3%, Rieder 1/3%, Plasmaz. 1%. Schlaf und Appetit gut. Am 27. 2. wird *eine Probeexzision vorgenommen, und der pathologisch-anatomische Befund lautet auf sarkomatöse Infiltration des untersuchten Gewebes.*

15. 3. Leukozyten 7750. Neutroph. 53 3/4%, Lymphoz. 30 3/4%, Eos. 8%, Monoz. 5 1/2%, Mastz. 1 1/4%, Plasmaz. 3/4%.

17. 3. *Röntgenbestrahlung des Tumors von drei Stellen aus, im ganzen 52 X durch 4 mm Aluminium in einer Sitzung.* (Dermatolog. Klinik.)

Am 18. 3. 16 Stunden nach der Bestrahlung: Leukozyten 14500. Neutroph. 89 2/3%, Lymphoz. 6%, Eos. 2/3%, Monoz. 3%, Mastz. —, Myelozyten 2/3%.

20. 3. Leukozyten 5700. Neutroph. 54%, Lymphoz. 25 1/3%, Eos. 12 2/3%, Monoz. 7%, Mastz. 1%.

22. 3. Leukozyten 3400. Neutroph. 46%, Lymphoz. 33 1/3%, Eos. 13 2/3%, Monoz. 5%, Plasmaz. 1/3%, Mastz. 2/3%, Türk. 2/3%, Myeloz. 1/3%.

29. 3. Leukozyten 5900. Neutroph. 56%, Lymphoz. 23%, Eos. 13 1/3%, Monoz. 6 2/3%, Plasmaz. 2/3%, Mastz. 1/3%.

Der Knabe wird am 1. April gebessert entlassen und soll Mitte April nochmals bestrahlt werden. *Der Tumor ist nur noch kirschgroß.*

Am 12. 11. 1920 wird der Knabe nach kurzer poliklinischer Beobachtung wieder aufgenommen. Nach der Entlassung sei er *noch dreimal* in der dermatologischen Klinik *bestrahlt worden (am 26. 4. 44 X durch 4 mm Al., am 16. 9. 24 X durch 4 mm Al., und am 22. 9. 18 X durch 2 mm Al.)* und habe sich anfangs wohl gefühlt. Im August sei ein *eitriges Geschwür an der operierten und bestrahlten Stelle aufgetreten*, und in den letzten 3 Monaten sei es der Mutter aufgefallen, wie der Knabe über *schnelle Ermüdung* klage und sich gern tagsüber etwas niederlege, ohne aber zu schlafen. Vor ca. 1 Monat *Auftreten von Gliederschmerzen, besonders über den Schienbeinen und in den Händen, ferner an der Wirbelsäule.* Mit der Zeit habe sich der Knabe nur sehr vorsichtig bewegt und habe jede mögliche Erschütterung des Körpers vermieden. In den letzten 10 Tagen intensivere Schmerzen im Rücken und oberer Bauchgegend, besonders nachts, so daß der Knabe aus dem Bette genommen werden mußte und den Rest der Nacht sitzend verbrachte.

Bei der Aufnahme fällt er durch seine leicht nach vorn gebeugte, steife Haltung und seinen steifen Gang auf, macht aber keinen kranken Eindruck und ist in gutem Ernährungszustande. Starke Pigmentierung, besonders des Halses rechts und des Bauches sowie der unteren Thoraxpartien. Mikropolyadenie. *Über dem rechten Scheitelbein ist eine kleinnußgroße, flache, harte Vorwölbung zu fühlen, welche dem Schädelknochen angehört. An der oberen Begrenzung der linken Orbita spürt man ein linsengroßes, hartes Gebilde,* welches dem Knochen aufzusitzen scheint. Die linke Lidspalte ist enger als die rechte. Die Pupillen sind gleich und reagieren prompt. Der Kopf ist etwas nach hinten gebeugt, und es besteht mäßige Nackenstarre, deren Überwindung dem Kranken Schmerzen verursacht. Patellarreflexe gesteigert, beiderseits positiver Kernig und Babinski, rechts stärker. *Die Wirbelsäule ist auf Beklopfen im Gebiet des 4. bis 9. Brustwirbels empfindlich, am stärksten im Bereiche des 6. Brustwirbels.* Eine streifenförmige, hyperästhetische Zone reicht ungefähr von der Höhe der Mammillae bis etwas unterhalb des proc. xyphoides. Eine etwas breitere, nicht so ausgesprochene Zone auch am Rücken. Leber und Milz nicht vergrößert.

15. 11. Leukozyten 7800. Neutroph. 63%, Lymphoz. 22%, Eos. 5½% Eomyeloz. 1½%, Myeloz. 2½%, Metamyeloz. 2½%, Monoz. 3%. Blutplättchen eher spärlich. Viele große und einige Riesenformen.

25. 11. *Die Wirbelsäule wird im Gebiete des 1. bis 9. Brustwirbels in zwei Hälften mit je 1 Sabourand (10 X) durch 3 mm Aluminium mit Röntgen bestrahlt.*

3 Stunden nach der Bestrahlung: Leukoz. 4000. Neutroph. 54%, Lymphoz. 35%, Monoz. 3%, Eos. —, Myeloz. 5%, Metamyeloz. 3%. Seit der Bestrahlung werden heftige Schmerzen im Bauch und in den Beinen angegeben. Der Bauch ist groß und ziemlich gespannt, auch sind die Reflexe nicht deutlich auslösbar. *Der linke Fuß ist namentlich auf der Innenseite* etwas geschwollen.

27. 11. Der linke Fuß ist abgeschwollen, dagegen ist eine *Schwellung am rechten aufgetreten.* Der Knabe ist matt und schläft wenig.

29. 11. Schläft wieder gut. Leukozyten 2300. Neutroph. 55%, Lymphozyten 39%, Monoz. 2%, Eos. —, Myeloz. 4%. Patellarreflexe wieder lebhaft.

8. 12. Leukozyten 2800. Neutroph. 47%, Lymphoz. 50%, Monoz. 1%, Eos. 2%.

14. 12. Der Knabe klagt über Schmerzen im linken Bein und Arm. Letzterer wird im Ellenbogen leicht gebeugt gehalten und spontan nicht bewegt. *Das Ellenbogengelenk ist geschwollen und sehr druckempfindlich.* Der Versuch, es zu bewegen, ruft heftige Schmerzen hervor.

In der Folgezeit geht die Schwellung und Schmerzhaftigkeit wieder zurück, und im Röntgenbild kann kein abnormer Befund erhoben werden. Die linke Lidspalte wird enger und das Geschwülstchen des Orbitalrandes deutlich größer.

Am 25. 12. treten *heftige Schmerzen mit Schwellung im rechten Ellenbogen auf;* auch hier kein Röntgenbefund, und sowohl Schwellung wie Schmerzen nehmen langsam in der Folgezeit ab.

Mitte Januar ist weder Milz noch Leber fühlbar, dagegen nimmt die Geschwulst am Kopfe und an der linken Orbita an Größe zu.

Blutbild: 62% Hämoglobin. Rote 3 336 000. Leukozyten 2600. Neutrophyten 30%, Lymphoz. 62% (davon 26% große), Monoz. 3%, Eos. 5%.

Es treten ohne sichtbare Veränderungen starke Schmerzen im rechten Kniegelenke und im Bauche auf und später ein zweifrankenstückgroßer *Tumor am linken Parietale* in der Höhe des äußeren Augenwinkels und erbsengroße Knötchen oberhalb des rechten Orbitalrandes. Der Allgemeinzustand ist dagegen gut.

Anfang Februar wird die Leber deutlich und rasch größer, erreicht Nabelhöhe, und es tritt vorübergehend leichter Ikterus auf. Eine *kleine Unterkieferdrüse wird exzidiert,* und die pathologisch-anatomische *Diagnose lautet wieder auf Lymphosarkom.* In der zweiten Hälfte Februar tritt eine rechtsseitige Pleuritis auf. In dieser Zeit fällt die starke Pigmentierung des ganzen Körpers auf und die Vergrößerung der Cubital- und Inguinaldrüsen.

Anfang März. Leukoz. 3320. Neutroph. 58%, Lymphoz. 35,5%, Monozyten 1,5%, Eos. 1,5%, Myeloz. 3,5%, Hämogl. 40%. Rote 2 320 000.

Die Leber nimmt noch an Größe zu und reicht bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels. Auch die Milz wird fühlbar und ist hart. Am Kinn tritt eine Impetigopustel auf.

10. 3. Leukoz. 3900. Neutroph. 29%, Lymphoz. 68%, Monoz. —. Eos. 1%, Myeloz. 2%.

12. 3. *Beide Epicondyli humeri, besonders rechts, sind tumorähnlich verdickt und leicht empfindlich;* die Haut ist darüber gelblich-bläulich verfärbt. Im temporalen Teile des rechten Auges ausgedehnte konjunktivale Blutung, kleinere auch links. Patient schwitzt viel und schläft bedeutend schlechter. In den folgenden Tagen treten *Schwellungen auf der Brust und in der linken Gesichtshälfte sowie an der linken Halsseite auf,* die gegen Berührung außerordentlich empfindlich sind.

15. 3. Leukoz. 16 200, Neutroph. $4^1/_3$%, Lymphoz., kleine $2^1/_3$%, große unreife $92^1/_3$%, Monoz. $^2/_3$%, Eos. $^1/_3$%, Myeloz. —, Anisozytose, spärliche Polychromasie, ein kernhaltiger Erythrozyt; sehr spärliche Blutplättchen, zum Teil sehr groß. Die großen Lymphozyten haben fast alle Nukleolen, einen sehr schmalen Protoplasmasaum und hellen, lockeren Kern.

Die Schwellung im Gesicht tritt auch rechts auf. Der Allgemeinzustand wird schlechter, die Atmung angestrengt und vertieft. Kurz vor dem Tode gehen Drüsen und Leber sowie die Schwellungen stark zurück. Im Blute Leukoz. 4150, Neutroph. 16%, Lymphoz., große 13%, kleine 67%, Monoz.

3%, Eos. 0,5%, Myeloz. 0,5%. **Zahlreiche Leukozyten mit Streptokokken** beladen, die als freie Haufen auch im Blute zu finden sind. Tod am 18. März 1921.

Die Autopsie ergibt: *Leukaemia lymphatica mit lymphatischer Infiltration von Rachen, Trachea, Leber, Milz, Nieren, Lymphdrüsen; Bronchopneumonie. Fettnekrose des Herzens und der Nieren. Lymphatische Infiltrationen in der Haut. In den Ausstrichen des Knochenmarkes nur Lymphozyten und Erythrozyten, keine myeloischen Elemente, massenhaft Streptokokken.*

2. Fall. K., Bertha, geboren 13. Juli 1911 wird am 31. 10. 1921 in das Kinderspital aufgenommen. Der Vater litt früher an Knochentuberkulose; dessen Mutter stirbt im November 1921 an perniziöser Anämie. Bertha, das erste von zwei Kindern, mußte wegen Nierenentzündung der Mutter mit der Zange im 8. Monat entbunden werden. Wurde künstlich ernährt, litt viel an Magenstörungen und konnte erst mit 3 Jahren laufen. Machte Keuchhusten, Grippe und Lungenentzündung durch. *Seit 14 Tagen klagte das Mädchen über Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Stechen in der linken Seite.* Es trat dann Atemnot beim Gehen auf, und die Mutter bemerkte blaue Streifen am Halse, die besonders am Morgen deutlich wurden, wobei das Gesicht gedunsen erschien. Es trat Husten auf, weshalb die Mutter ärztlichen Rat aufsuchte.

Bei der Aufnahme wird besonders das *gedunsene, leicht zyanotische Gesicht* vermerkt und *stark erweiterte und geschlängelte Venen am Halse* (Umfang 34,5 cm) *und an den obersten Brustteilen.* Von den Drüsen sind die Submaxillaren eben zu fühlen, die übrigen nicht vergrößert; beide Lappen der Schilddrüse dagegen kleinfaustgroß. Die linke Thoraxhälfte ist sichtbar größer und nimmt an der Atmung nicht teil. Das Atmungsgeräusch und der Stimmfremitus sind vorn aufgehoben, hinten unten ist Kompressionsatmen zu hören. Die Herztöne sind normal, doch reicht die rechte Herzgrenze bis 1,5 cm rechts vom Sternalrande. *Auf dem Röntgenbilde weist die linke Lunge bis zur 2. Rippe einen dichten Schatten auf, das Herz ist nicht zu differenzieren,* dagegen ist der untere Komplementärraum etwas heller, ebenso die Spitze. *Gegen rechts ein großer, vom oberen Mediastikum ausgehender scharf und konvex abgegrenzter Tumor, der dem stark nach rechts verschobenen rechten Herzrand aufsitzt und sich als fingerdicker Schatten über die Hilusgegend bis in den Unterlappen fortsetzt.* Die Probepunktion ergibt blutig-seröse Flüssigkeit vom spez. Gewicht 1020. Eiweiß über 12‰. Massenhaft Erythrozyten und viele große, teilweise verfettete Zellen mit großen vakuolenreichen Zellkernen. Die Leber ist nicht vergrößert, die Milz gerade fühlbar. Blutbild: 75% Hämoglobin. Rote 5,04 Mill. Leukozyten: 5500. Neutroph. 76%, Lymphoz. 18%, Mononukl. 6. Eos.: —. Mastz.: —.

Bei der Pleurapunktion gewinnt man kaum 50 ccm Flüssigkeit, und der damit angestellte Tierversuch ist für Tbc. negativ. *Man diagnostiziert ein Lymphogranulom des Mediastinums.*

10. 11. ***Röntgenbestrahlung:** 1 Feld linke Brust vorn: 16 x durch 0,5 mm Zink + 1 mm Aluminiumfilter, 2½ Milliampere.*

Am folgenden Tage sehr schlechter Allgemeinzustand, Brechen und Kollaps, mit kleinem Puls (140—160), Leukozyten, morgens 7600, abends 9200, Neutroph. 82⅔%, Lymphoz. 13⅔%, Monoz. 3⅔%, Eos. —, Basoph. —.

12. 11. Hat sich etwas erholt. Leukoz. 11500, Neutroph. 89%, Lymphoz. 6,5%, Monoz. 4%, Basoph. 0,5%, Eos. —.

14. 11. Vorn ist die Herzdämpfung wieder abgrenzbar, die linke parasternale massive Dämpfung ist fast ganz verschwunden. Hinten ist der Befund dagegen unverändert. Auf dem Röntgenbilde erscheint der obere, mediane Schatten schmäler, besonders gegen die rechte Seite hin, während der Schatten im linken Unterlappen immer noch massiv ist. Leukoz. 7200.

22. 11. Schrumpfung der linken Seite hinten deutlich. Atmungsgeräusch und Perkussionsschall links hinten unten noch deutlich abgeschwächt. *Auf dem Röntgenbilde ist der Schatten über der linken Thoraxhälfte bis auf kleine Reste vollständig verschwunden, der Mittelschatten über dem Herzen immer noch recht breit.* Das Mädchen erkrankt nun an Nasendiphtherie, und es stellt sich in der Zwischenzeit der gleiche Lungenbefund wie beim Eintritt wieder her.

12. 12. *Röntgenbestrahlung in gleicher Dosis wie das erste Mal,* starke Störung des Allgemeinbefindens.

Der Lungenbefund geht wieder zurück, *die Dämpfung über der linken Lunge verschwindet bis auf kleine Reste;* doch treten vorübergehende Schwellungen im Gesicht auf.

6. 1. 22. Blutige Borken an Mund und Nase und Nasenbluten. 3 Tage nachher sind die Lippen stark blutig, und *auf der linken Wangenschleimhaut wird ein nekrotischer, mit Blut bedeckter Fetzen festgestellt.* Die Milz ist 3 cm unter dem Rippenbogen fühlbar. Es treten dann *multiple Hautblutungen am Abdomen* auf, und das Mädchen fiebert. Während die linke Lungendämpfung verschwindet, werden am 11. Januar überall erbsen- bis haselnußgroße Lymphdrüsen nachgewiesen. Auch die Leber ist nun vergrößert. Doch sind keine Tumoren, weder am Schädel noch an den Orbitae zu fühlen. Das Mädchen ist stark abgemagert, wachsgelb, hat vorgetriebene Bulbi und erbricht bluthaltige Massen. Die nekrotische Stelle der Wangenschleimhaut nimmt an Umfang zu. *Im Stuhl und Urin ist Blut.*

12. 1. Blutbild. Hb. 38%, Rote 2 597 000 Leukoz. 16 300, Neutroph. 9⅔%, Lymphoz., kleine 84⅓%, große 5⅔%, Monoz. ⅓%. Auf 300 Leukozyten 3 Normoblasten. Sehr spärliche Blutplättchen. Bis zum Tode, der am 16. 1. abends eintritt, nehmen Leber und Milz an Umfang rasch ab; ebenso die Drüsen. Dagegen treten reichlich Blutungen auf.

Die Sektion ergibt: *lymphatische Leukämie, leukämische Infiltration der Thymus,* Blutungen der Haut, der Dura- und Piamater, des Peritoneums, der Pleura, des Perikards und der Nieren. *Leukämische Hyperplasie der Nieren,* hämorrhagische Pyelitis, ulzeröse Stomatitis. Kleiner tuberkulöser Herd im linken Unterlappen. *Auf den Bouillonkulturen aus dem Blute der rechten Herzkamer wachsen massenhaft Streptokokken.*

Wenn wir den ersten Fall einer näheren Prüfung unterziehen, so fällt uns vor allem der Zustand des Kranken bei seinem ersten Aufenthalte im Spital auf. Außer der taubeneigroßen, knorpelharten Geschwulst rechts am Halse läßt nichts auf eine schwerere Erkrankung schließen. Im Blutbilde ist wohl eine Anämie leichten Grades und eine mäßige Vermehrung der Leukozyten mit Überwiegen der Neutrophilen nachweisbar, doch können wir daraus keine sicheren Schlüsse

ziehen. Nur die Probeexzision erlaubt uns, die Erkrankung als Lymphosarkom anzusprechen. Es wird deshalb die Geschwulst bestrahlt, und zwar recht intensiv, was nach anfänglicher leichter Steigerung der Leukozyten eine starke Verminderung derselben zur Folge hat. Die Drüsenschwellung geht zurück, und der Knabe fühlt sich in der nächsten Zeit, auch nach einer zweiten, etwas weniger intensiven Bestrahlung recht munter. Erst wenige Monate später tritt eine Veränderung in seinem Zustande auf, die auch durch Bestrahlung nicht beeinflußbar ist und ihn zum zweiten Male in das Spital bringt, wo er unter den Erscheinungen einer langsam sich entwickelnden lymphatischen Leukämie dahinsiecht.

Auffallend sind vorerst die geringen Leukozytenwerte, das starke Überwiegen der Neutrophilen über die Lymphozyten; außerdem die seltener vorkommenden Gelenkschwellungen, während die übrigen klinischen Erscheinungen eher für lymphatische Leukämie sprechen. Das Blutbild ändert sich erst gegen das Ende, als die lymphatischen Wucherungen überhandnehmen. Immerhin ist bis kurz vor dem Tode die Gesamtzahl der Leukozyten eine erstaunlich kleine, und die Zunahme der Lymphozyten erfolgt auch erst wenige Tage vor dem Exitus. Die Sektion ergibt einwandfrei, daß es sich um eine lymphatische Leukämie handelt, die den Erscheinungen und dem Verlaufe nach als chronisch bezeichnet werden muß.

Der Streptokokkenbefund ist wohl dem außerordentlich geringen Widerstande, den Leukämiker Infektionen gegenüber bieten, zuzuschreiben, wenn wir nicht der Ansicht *Sternbergs* zuneigen wollen, der darin etwas Spezifisches sehen will.

Wie läßt sich aber die anfängliche Diagnose von Lymphosarkom mit dem späteren Bilde der lymphatischen Leukämie in Einklang bringen? Ist vielleicht ein Übergang der einen Lymphdrüsenaffektion in die andere möglich? Ich wage darüber kein Urteil abzugeben; *Naegeli* hält es für ausgeschlossen. Der lokale Befund, das negative Blutbild und nicht zuletzt die anfängliche gute Wirkung der Bestrahlung sind Tatsachen, die für Lymphosarkom sprechen. Und gerade bei dieser Erkrankung des lymphatischen Apparates werden maximale Röntgendosen empfohlen (*Parrisius*), im Gegensatze zu den anderen leukämischen Erkrankungen, wo davor gewarnt wird.

Man könnte vielleicht annehmen, daß die Sarkomatose das Lymphdrüsensystem schon so geschädigt hat, daß durch die

mehrmaligen intensiven Bestrahlungen nun eine lymphatische Leukämie zum Ausbruch kam. Ich möchte in diesem Zusammenhange an die Tatsache erinnern, daß bei Berufsradiologen das Auftreten einer lymphatischen Leukämie auch beobachtet wurde, die man auf die chronische Röntgenschädigung des lymphatischen Apparates zurückführen muß.

Aus dem klinischen Bilde ist es jedenfalls nicht möglich, im Anfang eine lymphatische Leukämie festzustellen, und man muß auf die pathologisch-anatomische und mikroskopische Untersuchung abstellen. *Naegeli* hebt auch besonders das tumorartige Wachstum hervor, welches die Struktur der Lymphknoten völlig verwischt und so erheblich ist, daß der Anatom bei lymphatischer Leukämie von Lymphosarkom spricht.

Immerhin erscheint es merkwürdig, daß ein solch ausgesprochener Befund schon im Beginn der Erkrankung zu erheben wäre, wie dies bei unserem ersten Patienten der Fall ist. Viel wahrscheinlicher erscheint es mir, daß die Lymphosarkomatose im vorliegenden Falle als eine atypische Form der lymphatischen Leukämie aufzufassen ist, welche dann unter dem Einfluß der mehrmaligen intensiven Röntgenbestrahlung in das typische Bild der lymphatischen Leukämie übergeführt wurde.

Zu ähnlichen Überlegungen führt uns die Besprechung des zweiten Falles, der als Lymphogranulom des Mediastinums bestrahlt wird, und bei welchem sich im Anschluß daran eine akute lymphatische Leukämie entwickelt mit den für diese Erkrankung so eigentümlichen Blutungen und Nekrosen der Schleimhäute.

Auch hier ist das Blutbild, bis wenige Tage vor dem Tode, absolut nicht typisch und die anfängliche Diagnose sicher berechtigt, um so mehr, als die gute Wirkung der Röntgenbestrahlung bemerkenswert ist, da gerade das Verschwinden der Lymphome nach der Bestrahlung als charakteristisch für Granulomatosis bezeichnet wird (*Chaoul* und *Lange*). Sicher ist, daß in beiden Fällen nach der Bestrahlung eine rapide Verschlechterung eintrat, was doch wohl der Röntgenbehandlung (resp. der starken Dosierung) zur Last gelegt werden muß und eine Warnung ist, bei ähnlichen Erkrankungen nur sehr vorsichtig vorzugehen. —

Literaturverzeichnis.

W. Parrisius, Warnung vor Überdosierung bei Bestrahlung von Fällen von myeloischer Leukämie. Strahlentherapie. Bd. XII. S. 234. 1921. — *E. Rosenthal*, Über die Behandlung der Leukämie mit Tiefenbestrahlung. Berl. klin. Wschr. 1917. Nr. 39. S. 937. — *Sternberg*, Prof. *C.*, Pathologische Anatomie der Myelosen und Lymphomatosen. Wien. klin. Wschr. 1921. Nr. 14. S. 158. — *Derselbe*, Über akute Leukämie. Wien. klin. Wschr. 1920. Nr. 26. S. 533. — *Parrisius, W.*, Die Röntgentiefentherapie in der inneren Medizin. Strahlentherapie. 1923. Bd. XIV. S. 860. — *H. Chaoul* und *Lange, K.*, Die Röntgenbestrahlung bei der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie. 1923. Bd. XV. S. 620. — *Naegeli*, Prof. *O.*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923. IV. Aufl. — *Walterhöfer, G.*, Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie. Berl. klin. Wschr. 1920. Nr. 25. S. 589.

IX.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

Die Reaktionsunfähigkeit der Scharlachhaut auf abgetötete Streptokokken.

(Ein klinisch brauchbares Symptom.)

Von

Dr. G. FANCONI,
Assistent an der Klinik.

In den „Comptes rendus de la soc. de biologie" des Jahres 1918 veröffentlichte *Levaditi* eine Reihe von Arbeiten über die kutane Empfindlichkeit von Verwundeten auf die intradermale Applikation abgetöteter Streptokokken. Er kommt zum Schluß, daß man vermittelst dieser Intradermoreaktion die Empfänglichkeit bzw. die Widerstandkraft eines Menschen gegenüber der Streptokokkeninfektion bestimmen kann. Eine starke Reaktion, bestehend in einer von einem roten Hof umgebenen Papel, zeigt an, daß der Organismus über starke und wirksame Abwehrkräfte verfügt, und umgekehrt. Jede Streptokokkeninfektion geht nun mit einer Abnahme der Intensität der Intradermoreaktion einher; bei der Streptokokkensepsis vollends bleibt sie ganz aus. *Levaditi* erklärt das Verhalten folgendermaßen: Durch die Streptokokkeninfektion werden die die Intradermoreaktion bedingenden Antikörper aus dem Blute bzw. aus dem Körper entfernt und wahrscheinlich im Kampfe mit den Streptokokken verbraucht. Langsam, im Verlauf der Genesung wird die Intradermoreaktion wieder stärker als Zeichen, daß der Organismus mehr Anti- (d. h. Immun)körper produziert, als verbraucht werden. In der Tat konnte ein Schüler Levaditis, *Le Fèvre de Arric*[1]), nachweisen, daß der opsonische Index für Streptokokken im Verlauf einer Streptokokkeninfektion allmählich anstieg. Levaditi faßt die Verhält-

[1]) Comptes rendus de la soc. de biol. 1918, Bd. 81.

nisse so zusammen: Die Streptokokkeninfektion macht zunächst den Körper empfindlicher für Streptokokken; erst allmählich stellt sich eine gewisse Immunität ein, deren Grad an der Stärke der Intradermoreaktion abgelesen werden kann. Ceteris paribus fällt die Reaktion um so stärker aus, je virulenter der dazu gebrauchte Streptokokkus war. Nichtpathogene, nichthämolytische Streptokokken sind ganz unwirksam.

Diese Arbeit von *Levaditi* veranlaßte uns, die Intradermo- bzw. Subepidermalreaktion mit abgetöteten, hochvirulenten Streptokokken an unseren Scharlachpatienten zu studieren. Trotz der kaum übersehbaren Literatur ist es bis heute nicht gelungen, die Ätiologie des Scharlachs aufzuklären. So viel ist sicher, daß der Streptokokkus eine Rolle spielt. Einige Autoren sehen in ihm den Erreger; die meisten sind der Meinung, daß er erst sekundär sich ansiedle, weil ihm der Scharlachprozeß einen sehr günstigen Boden schafft. Nun fragten wir uns: *Läßt sich vermittelst der oben erwähnten Levaditischen Vakzinereaktion eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Scharlachkranken gegen den Streptokokkus nachweisen; und, wenn ja, kann man umgekehrt diese in einer negativen Streptoreaktion sich äußernde herabgesetzte Widerstandskraft zur Diagnose des Scharlachs verwerten?*

Bevor wir an diese Arbeit herangingen, durchmusterten wir die Literatur, ob nicht bereits ähnliche Versuche in gleicher oder anderer Absicht unternommen worden sind. *Gabritschewski*[1]) und seine Schüler[2]) vakzinierten zu therapeutischen Zwecken eine große Anzahl von Kindern mit abgetöteten, von Scharlachpatienten herrührenden Streptokokken, und zwar benützten sie eine ca. 100fach größere Dosis als wir. Sie beobachteten dabei, daß die lokale Reaktion bei Scharlachrekonvaleszenten und bei Revakzinierten viel schwächer ausfiel. In 10% der Fälle blieb sie überhaupt ganz aus. *Jochmann* und *Michaelis*[3]) wandten ebenfalls in therapeutischer Absicht die Streptokokkenvakzine an. Über die Art der Lokalreaktion fehlen leider irgendwelche Angaben. Hingegen konnten sie die Befunde von *Tunicliff* und *Blanço* bestätigen, daß beim Scharlach der Opsoningehalt des Serums gegenüber Streptokokken herabgesetzt

---

1) Berliner klin. Wschr. 1907, S. 556. Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 41, S. 848.

2) *Zlatogeroff*, Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 42. *Langeway*, Ztrbl. für Bakt. Bd. 42.

3) Berliner klin. Wschr. 1910, S. 921.

ist, und daß er im Verlauf der Heilung wieder ansteigt (wohl nur zum Teil als Folge der Vakzination).

Auf die vielen anderen Arbeiten, welche unser Thema indirekt berühren, werden wir später zu sprechen kommen.

Methodik.

Die Streptokokkenvakzine stellten wir uns folgendermaßen her: Die aus den Meningen eines an Streptokokkenmeningitis verstorbenen Masernkindes stammenden, in langen Ketten wachsenden Kokken[1]), wurden auf Traubenzuckeragar in einer Rouxschen Flasche 24 Stunden gezüchtet, der feine Rasen mit wenig physiologischer Kochsalzlösung abgeschwenkt, eine Stunde bei 56° inaktiviert und nach Zusatz von Phenol (0,5%) in Ampullen eingeschmolzen. Dabei haben die Kokken die Färbbarkeit nach Gram völlig beibehalten. Sowohl in vitro als auch im Tierversuch erwiesen sie sich als steril. Heute, 3/4 Jahre nach der Herstellung und Aufbewahrung im Eiskasten, erzeugt die Vakzine ungefähr gleich starke Reaktionen wie zuerst. Nach mehreren Vorversuchen mit stärkeren Verdünnungen erwies sich bei unserer Vakzine die 50fache als die am besten geeignete. Mit 0,2 ccm dieser Verdünnung kann man beim gesunden Kind deutliche, ab und zu auf Berührung etwa schmerzhafte Infiltration und Rötung von 2—4 cm Durchmesser bekommen.

Von der intradermalen Applikation kamen wir ab, erstens, weil sie viel schmerzhafter ist als die subkutane (möglichst oberflächig injizieren!), und zweitens, weil diese sich eher besser messen läßt als jene. Fast immer nahm ich die Injektion an der Außenseite des Oberarmes vor und las nach 24 und 48 Stunden ab. Die exakte wissenschaftliche Verfolgung irgendeines Vorganges ist nur dann möglich, wenn wir ihn messend verfolgen können. Zunächst begnügten wir uns mit dem Messen der Rötung. Bald sahen wir aber, daß die so gefundenen Zahlen keineswegs ein genaues Maß der Reaktion geben. Viele Kinder, besonders unter den jüngeren Jahrgängen, reagieren mit einer eng begrenzten, oft schwachen Rötung, dafür aber mit einer starken, langdauernden Infiltration. Ferner ist auch die Intensität der Rötung und die Dauer der Reaktion großen Schwankungen unterworfen. Will man die Stärke der Reaktion durch eine Zahl ausdrücken, so muß man mindestens folgende 4 Faktoren berücksichtigen:

1. Infiltration, 2. Intensität der Rötung, 3. Ausdehnung der Rötung, 4. Dauer der Reaktion.

Bei 1 und 2 unterscheiden wir 4 Grade: negativ = 0, schwach positiv = 1, positiv = 2, stark positiv = 3. Als Maß der Ausdehnung der Rötung wählten wir die Größe des mittleren Durchmessers, in Zentimetern ausgedrückt. Die Dauer wurde so berücksichtigt, daß die Zahl, welche man durch Zusammenzählen der bei 1—3 gefundenen Werte nach 24 und nach 48 Stunden erhält, addiert. Man erhält so die Zahl, welche in unseren Tabellen als Maß der Reaktion angeführt ist. Ein Beispiel möge die Art der Registrierung und der Berechnung illustrieren. (Tabelle 1.)

---

[1]) Versuche mit anderen virulenten Streptokokkenstämmen (aus einem Abszeß und aus einer Otitis media purulenta bei einem Scharlachpatienten) ergaben übereinstimmende Resultate.

Tabelle 1 (Registrierung und Berechnung der Kutanreaktion).

	Nach			Nach			Nach			Nach	
	24 Std.	48 Std.		24 Std.	48 Std.		24 Std.	48 Std.		24 Std.	48 Std.
W. L., 5 j. Scharlachverdacht . . .	—	—	Exanthem am 4. Tag vergangen . .	I. 2 R. 2 2×1	2 2 2,5 + 1,5	Schuppung . .	I. 3 R. 2 2×2	2 2 2,5×1,5		I. 3 R. 2 2×1,5	3 3 2,5×2,5
Exanthem fast 0	0	0		5,5	6		7	6		7	8,5
Auslöschph. — Rumpel — . .	0			11,5			13			15,5	
am 3. Tag der Erkrankung	I. 2 R. 1 2×1	—	am 8. Tag	I. 2 R. 1 2×2	—	am 21. Tag	I. 2 R. 2 2×1,5	I. 0 R. 2 0,5×1,5	am 38. Tag	I. 2 R. 2 2×2	2 2 1×1
	4,5	0		5	0		6	3		6	5
	4,5			5			9			11	

In der oberen Rubrik sind die Reaktionen mit Strepto-, in der unteren mit Staphylovakzinen angegeben.

I = Infiltration. R = Rötung.

Verhalten der Streptoreaktion beim Scharlach.

(Erläuterungen zur 2. Tabelle.)

Die Punkte auf der 2. Tabelle geben an, an welchen Tagen das Exanthem bestand: 1 Punkt bedeutet schwaches, 2 mittelstarkes, 3 starkes, 4 sehr starkes Exanthem. Die Reaktionszahl figuriert unter dem Tag, an welchem die Einspritzung vorgenommen wurde; die Reaktion wurde an den zwei folgenden Tagen abgelesen.

Von den 41 Scharlachfällen, die wir während des Exanthems untersuchen konnten, haben 23 überhaupt nicht reagiert. In 14 Fällen war die Reaktion minimal oder schwach (wir wählten als Grenze zwischen schwach und positiv die Zahl 5). Zumeist handelt es sich in diesen Fällen um eine leichte Rötung ohne Infiltration, welche nur in den ersten 24 Stunden bestand. Nach 48 Stunden war sie entweder ganz verschwunden, im Gegensatz zur normalen Streptoreaktion, welche nach 48 Stunden meist gleich oder sogar stärker ist als nach 24 Stunden; oder an ihrer Stelle fand sich ein bräunlicher oder grünlicher Fleck als Zeichen, daß hier eine Hämorrhagie stattgefunden hatte. Es erhebt sich demnach die Frage, ob diese schwache, rasch vergängliche Reaktion nicht etwas ganz anderes ist als die normale Streptoreaktion. Es wäre denkbar, daß die im Rumpel-Leedeschen Phänomen sich äußernde Kapillarendothelschädigung unspezifische Reaktionen (Blutungen) begünstigte. Nur in 4 Fällen war die Streptoreaktion positiv. Alle vier zeichnen sich durch die Schwäche der Erscheinungen, speziell des Exanthems, aus. Bei Fall 22 und 32 war die Diagnose „Scharlach" sehr zweifelhaft. Das wichtigste Argument im Fall 32 ist der Umstand, daß wenige Tage vorher eine Schwester an sicherem Scharlach erkrankt war. Ohne dies hätte man den minimalen Ausschlag kaum geachtet und sich mit der Diagnose: Angina lacunaris begnügt. Dagegen ist in den Fällen 40 und 41 an der Diagnose nicht zu zweifeln, trotz schwachem, bzw. negativem Rumpelschen Phänomen.

Anmerkung bei der Korrektur: Während der Drucklegung konnten wir noch 22 weitere Fälle untersuchen. Die Streptoreaktion fiel 14 mal gänzlich negativ aus, 4 mal war sie minimal oder schwach, 4 mal positiv, d. h. größer als 5. In drei von diesen vier „Versagern" wurde die Injektion erst Ende der ersten Woche ausgeführt, zu einer Zeit, da das Exanthem ganz oder fast ganz geschwunden war. Nur in einem Falle fanden wir schon am zweiten Tag bei voll ausgebildetem, wenn auch schwachem Exanthem eine Reaktion von 6,5: es handelte sich um ein besonders empfindliches Kind, welches bei

Tabelle 2.

Nummer	Alter	Auslösch-phänomen	Rumpel-Leede	Schuppung	Tag 1.	Tag 2.	Tag 3.	Tag 4.	Tag 5.	Tag 6.	Tag 7.	Tag 8.	Tag 9.	Tag 10.	Tag 11.–14.	Woche 3.	Woche 4.	Woche 5.	Woche 6.	Woche 7.	Woche 8.	Woche 9.	Bemerkungen
1	10j.	+	+	+		●●	●●● 1,5	●●●	●●	●					15,5	14,5							Brüder (1 und 2)
2	16j.	—	+	+		●●	●●	●●● 2,0	●●	●●	●				12,5		16,5						
3	5j.	+	+	+			●●	●●● 2	●●							9			12,5				
4	10j.	+	+	+		●●	●●●	●● 0	●														
5	9j.					●●	●● 0	●●	●●	●			11										
6	2j.	—	+	+	●●	●●	● 4								8	●● 0*)							*) Am Tage nach dem Ausbruch von Varizellen mit Rash.
7	8j.	+	+	+		●●● 0	●●●	●●	●		0			8									
8		+	+	+		●●	●●	●● 2	●●	●													
9	5j.	+	+	+	●	●●●	●● 0	●															
10	[illegible]j.	+	+	++		●●	●● 0	●●	●														
11	4j.	schw.	—	+	●	●	● 4,5																
12	10j.	+	+	++	●●	●●●	●●● 4	●●	●											20,5			

13	8j.		—	+		●●	●●●	●● 4,5	●											15		
14	12j.	+	+	++			●● 2,5	●●	●●	●	11,5											
15	6j.			+												13,5						Nephritis haemorrhagica.
16	6j.		+	+		●●	●●	●●	●		4,5										17,5*)	*) Während der Pockenimpfreaktion (39°)
17	13j.	+	+	+			●● 0	●●	●	●			0									Schwere Angina
18		+	+	+	●●	●●	●● 0	●●	●						9,5							
19	2¹/₂j.		+	+	●	●●	●●	●●	●●	● 2,5						6,5		12,5				
20	10j.	+	+	+		●●	●●	●●●	●● 3,0							12,5		13				
21	5j.	+	+	+		●● 0	●●●	●●●	●●	●												
22	11j.	—	schw. +	+	●●	●●	●● 6,5							14								Klinisch fraglich
23	9j.	+	+	++		●● 0	●●●	●●●	●●	●			0		12,5	11,5				15,5		Schwächliches Kind
24	9j.	+	++	++		●●	●●● 0	●●●	●●●	●●	●●	●		12		11,5	16			15,5		
25	9j.	+	+	+		●●	●●	●●	●●	●			12		13,5				12,5			
26	7j.	+	+	+		●●	●●● 0	●●	●●	2				2	0	0	9,5	8	9			Ausgehend von einem Furunkel. In der 2. und 7. Woche leichte Lymphadenitis colli

Nummer	Alter	Auslösch-phänomen	Rumpel-Leede	Schuppung	Tag 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.—14.	Woche 3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Bemerkungen
27	2½ j.		schw. +	schw. +		●● 0	●●	●			10				13,5								Typisches Blutbild.
28	8 j.	+	+	+	●	●●●	●●●	●●●	●● 2,5					3		10,5				13			
29		—	+	?		●●	● 2,5	●								13							Klinisch unsicher
30	12 j.			+																13			
31	8 j.		+	+		●●● 0	●●	●●	●		0					13		11	12,5				} Schwestern
32		—	—	—		● 11	●								13	12,5			16				Angina lacunaris
33	9 j.	+	+	+	●●	●● 0	●●						7,5			3,5			7				Ausgehend von einem Furunkel mit Lymphangitis
34	5 j.	—	—	schw.			●●	● 0				11,5				13			15,5				Typisches Blutbild
35	9 j.	+	+	++		●●●	●●● 0	●●	●●	●					4	13			13	14,5			
36	8 j.	+	+	++		●●	●●● 0	●●●	●●	●		0				0		3		11,5			
37	11 j.	+	+	++			●●●	●●●	●●●	●●	●●	●			8			18 *)	18		15,5		*) Intensive Reaktion mit beginnender Abszedierung. Am 5. Tag Streptokokkenotitis

38	8j.	+	schw.	+	●	●●● 0	●●●	●●●	●●	●●	●		10			11		10			Pirquet am 2. Tag —, am 15. Tag ++
39	3j.			++											4				13,5	17,5	
40	9j.	+	schw.	+			●●	● 12	●						18		10*)				*) Am Tag der Strepto-reaktion 39°
41	6j.	+	—	+	●● 6	●●	●	●						14	12,5		11				
42	10j.		+	++		●●	●●	●●	●		3				12	5		10,5			
43	8j.			+												11	9				Nephritis postscarlat.
44	4½j.			+												13					
45	13j.			+												12		14,5			
46	6j.	+	schw.	schw.	●● 0	●●	10,5							11,5							Von einem Furunkel ausgehend; fieberfrei. Blutbild typisch.
47	4½j.	++	+	+	●	●●● 0	●●●	●●●	●●	●●	●	0		12	10,5						Am 5. Tag Otitis rechts " 8. " " " 12. " Nephritis Temperatur bis 39,4°
48	4½j.	+	++	++	●	●●●	●●●	●●●● 0	●●●●	●●●	●●	●		0	3,5						Septischer Scharlach Angina necroticans
49	7j.	+	+	+		●● 5,5	●●●	●●	●●	●											
50	14j.	+	+	+			●	●	● 0	●				16							Exanthem minimal
51	10j.	+	+	+		●● 0	●●●							11,5							Exanthem typisch

nisse so zusammen: Die Streptokokkeninfektion macht zunächst den Körper empfindlicher für Streptokokken; erst allmählich stellt sich eine gewisse Immunität ein, deren Grad an der Stärke der Intradermoreaktion abgelesen werden kann. Ceteris paribus fällt die Reaktion um so stärker aus, je virulenter der dazu gebrauchte Streptokokkus war. Nichtpathogene, nichthämolytische Streptokokken sind ganz unwirksam.

Diese Arbeit von *Levaditi* veranlaßte uns, die Intradermo- bzw. Subepidermalreaktion mit abgetöteten, hochvirulenten Streptokokken an unseren Scharlachpatienten zu studieren. Trotz der kaum übersehbaren Literatur ist es bis heute nicht gelungen, die Ätiologie des Scharlachs aufzuklären. So viel ist sicher, daß der Streptokokkus eine Rolle spielt. Einige Autoren sehen in ihm den Erreger; die meisten sind der Meinung, daß er erst sekundär sich ansiedle, weil ihm der Scharlachprozeß einen sehr günstigen Boden schafft. Nun fragten wir uns: *Läßt sich vermittelst der oben erwähnten Levaditischen Vakzinereaktion eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Scharlachkranken gegen den Streptokokkus nachweisen; und, wenn ja, kann man umgekehrt diese in einer negativen Streptoreaktion sich äußernde herabgesetzte Widerstandskraft zur Diagnose des Scharlachs verwerten?*

Bevor wir an diese Arbeit herangingen, durchmusterten wir die Literatur, ob nicht bereits ähnliche Versuche in gleicher oder anderer Absicht unternommen worden sind. *Gabritschewski*[1]) und seine Schüler[2]) vakzinierten zu therapeutischen Zwecken eine große Anzahl von Kindern mit abgetöteten, von Scharlachpatienten herrührenden Streptokokken, und zwar benützten sie eine ca. 100fach größere Dosis als wir. Sie beobachteten dabei, daß die lokale Reaktion bei Scharlachrekonvaleszenten und bei Revakzinierten viel schwächer ausfiel. In 10% der Fälle blieb sie überhaupt ganz aus. *Jochmann* und *Michaelis*[3]) wandten ebenfalls in therapeutischer Absicht die Streptokokkenvakzine an. Über die Art der Lokalreaktion fehlen leider irgendwelche Angaben. Hingegen konnten sie die Befunde von *Tunicliff* und *Blanc* bestätigen, daß beim Scharlach der Opsoningehalt des Serums gegenüber Streptokokken herabgesetzt

[1]) Berliner klin. Wschr. 1907, S. 556. Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 41, S. 848.

[2]) *Zlatogeroff*, Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 42. *Langeway*, Ztrbl. für Bakt. Bd. 42.

[3]) Berliner klin. Wschr. 1910, S. 921.

ist, und daß er im Verlauf der Heilung wieder ansteigt (wohl nur zum Teil als Folge der Vakzination).

Auf die vielen anderen Arbeiten, welche unser Thema indirekt berühren, werden wir später zu sprechen kommen.

Methodik.

Die Streptokokkenvakzine stellten wir uns folgendermaßen her: Die aus den Meningen eines an Streptokokkenmeningitis verstorbenen Masernkindes stammenden, in langen Ketten wachsenden Kokken[1]), wurden auf Traubenzuckeragar in einer Rouxschen Flasche 24 Stunden gezüchtet, der feine Rasen mit wenig physiologischer Kochsalzlösung abgeschwenkt, eine Stunde bei 56° inaktiviert und nach Zusatz von Phenol (0,5%) in Ampullen eingeschmolzen. Dabei haben die Kokken die Färbbarkeit nach Gram völlig beibehalten. Sowohl in vitro als auch im Tierversuch erwiesen sie sich als steril. Heute, 3/4 Jahre nach der Herstellung und Aufbewahrung im Eiskasten, erzeugt die Vakzine ungefähr gleich starke Reaktionen wie zuerst. Nach mehreren Vorversuchen mit stärkeren Verdünnungen erwies sich bei unserer Vakzine die 50fache als die am besten geeignete. Mit 0,2 ccm dieser Verdünnung kann man beim gesunden Kind deutliche, ab und zu auf Berührung etwa schmerzhafte Infiltration und Rötung von 2—4 cm Durchmesser bekommen.

Von der intradermalen Applikation kamen wir ab, erstens, weil sie viel schmerzhafter ist als die subkutane (möglichst oberflächig injizieren!), und zweitens, weil diese sich eher besser messen läßt als jene. Fast immer nahm ich die Injektion an der Außenseite des Oberarmes vor und las nach 24 und 48 Stunden ab. Die exakte wissenschaftliche Verfolgung irgendeines Vorganges ist nur dann möglich, wenn wir ihn messend verfolgen können. Zunächst begnügten wir uns mit dem Messen der Rötung. Bald sahen wir aber, daß die so gefundenen Zahlen keineswegs ein genaues Maß der Reaktion geben. Viele Kinder, besonders unter den jüngeren Jahrgängen, reagieren mit einer eng begrenzten, oft schwachen Rötung, dafür aber mit einer starken, langdauernden Infiltration. Ferner ist auch die Intensität der Rötung und die Dauer der Reaktion großen Schwankungen unterworfen. Will man die Stärke der Reaktion durch eine Zahl ausdrücken, so muß man mindestens folgende 4 Faktoren berücksichtigen:

1. Infiltration, 2. Intensität der Rötung, 3. Ausdehnung der Rötung, 4. Dauer der Reaktion.

Bei 1 und 2 unterscheiden wir 4 Grade: negativ = 0, schwach positiv = 1, positiv = 2, stark positiv = 3. Als Maß der Ausdehnung der Rötung wählten wir die Größe des mittleren Durchmessers, in Zentimetern ausgedrückt. Die Dauer wurde so berücksichtigt, daß die Zahl, welche man durch Zusammenzählen der bei 1—3 gefundenen Werte nach 24 und nach 48 Stunden erhält, addiert. Man erhält so die Zahl, welche in unseren Tabellen als Maß der Reaktion angeführt ist. Ein Beispiel möge die Art der Registrierung und der Berechnung illustrieren. (Tabelle 1.)

---

[1]) Versuche mit anderen virulenten Streptokokkenstämmen (aus einem Abszeß und aus einer Otitis media purulenta bei einem Scharlachpatienten) ergaben übereinstimmende Resultate.

späteren Injektionen sehr stark reagierte. In zwei Fällen von verdächtigen Exanthemen erlaubte uns die positive Reaktion (11 und 8,5) Scharlach auszuschließen, was durch den weiteren Verlauf bestätigt wurde.

Nach dem Verschwinden des Exanthems wird die Reaktion rasch positiv; in 10 Fällen (7, 17, 23, 26, 31, 36, 47, 48) fanden wir sie noch einige Tage negativ, und sicherlich hätten wir diesen Befund noch öfters erheben können, wenn wir nicht in der Vornahme der Probe nach dem Schwinden des Exanthems zu lange gewartet hätten. Im Verlauf der Rekonvaleszenz erreicht die Reaktion bald normale Werte (9—14; siehe S. 82/83), oft sogar (in 12 Fällen) übernormal.

Man muß natürlich daran denken, daß das Stärkerwerden der Reaktion ein *anaphylaktisches Phänomen* sein könnte: durch die erste Injektion hätten wir den Organismus sensibilisiert; auf die späteren würde er anaphylaktisch mit einer starken Lokalreaktion (Arthussches Phänomen) reagieren. Daß dies nicht zutrifft, geht erstens daraus hervor, daß Gesunde, die zum erstenmal injiziert werden, stark positiv reagieren, und zweitens haben wir bei einer Reihe von Scharlachkranken (15, 30, 33, 44, 45) erst spät in der Rekonvaleszenz zum ersten Male gespritzt und immer starke Reaktionen erhalten.

Auffallend ist die über Wochen hinaus negativ oder sehr schwach bleibende Reaktion in den Fällen 26, 33 und 36. Die rauhe trockene Haut (siehe S. 84), die in allen drei Fällen bestand, reicht zur Erklärung nicht aus. Im Fall 26 und 33 war der Scharlach wahrscheinlich von einem Furunkel mit Lymphangitis ausgegangen. Im Fall 26 traten im Verlauf der Rekonvaleszenz mehrfach Fieberschübe mit Anschwellen der Submaxillardrüsen auf. Fall 36 litt an hartnäckiger Impetigo und Panaritien. Ob diese Erscheinungen die Folge oder die Ursache der negativen Streptoreaktion sind, läßt sich heute noch nicht entscheiden.

Theoretisch bedeutsam ist die Tatsache, daß in der wegen der *Nachkrankheiten* so gefürchteten dritten Woche die Reaktion meist schon normale Werte erreicht hat, und zwar auch in zwei Fällen von postskarlatinöser Nephritis (15 und 43). Im Fall 47 wurde sie am 11. Tage wieder positiv, trotz bestehender doppelseitiger Otitis media streptococcia, und trotz Auftreten einer schweren Nephritis am folgenden Tage mit Streptokokkenausscheidung im Urin. Hochinteressant ist auch das Verhalten im Fall 37 (siehe auch die Kurve S. 84), wo die in der ersten Woche negative Reaktion im Verlauf einer Otitis media streptococcica allmählich positiv wird und nach Abheilung letzterer die höchste von uns beobachtete Intensität erreicht: das starke Infiltrat schmolz zu einem 1-Frankenstück großen Ab-

szeß ein, der erst nach einer Woche völlig resorbiert war. Zwei Wochen später fiel die Reaktion zwar stark positiv aus, die Abszedierung blieb aber aus. Im Sinne Levatitis muß man dies so deuten, daß der Organismus auf die Streptokokkenotitis mit einer übermäßigen, aber bald nachlassenden, in der starken Kutanreaktion sich äußernden Antikörperproduktion reagiert hat.

Rekapitulierend können wir sagen, daß in der ersten Woche des Scharlachs die Streptoreaktion negativ oder sehr schwach ausfällt, um bald nach dem Verschwinden des Exanthems wieder positiv zu werden und allmählich, und zwar unbeeinflußt durch Nachkrankheiten, normale, oft auch übernormale Werte zu erreichen. Nach Levaditi würde dies bedeuten, daß der Scharlach in der ersten Woche eine hohe Empfänglichkeit für Streptokokkeninfektion erzeugt, was sehr gut mit der klinischen Erfahrung übereinstimmt.

Damit wäre der erste Teil der eingangs (siehe S. 78) gestellten Frage im bejahenden Sinne beantwortet. Bevor wir auf den zweiten Teil eingehen, nämlich auf die Frage der praktischen Verwertung der Streptoreaktion zur Diagnose des Scharlachs, müssen wir einige *Fragen nach der Spezifität der beobachteten Erscheinungen* erörtern.

1. Frage: Ist die mangelnde Reaktionsfähigkeit des Organismus auf die Streptovakzine eine Eigentümlichkeit des Scharlachs, oder findet man sie auch bei anderen krankhaften Zuständen?

Zunächst müssen wir uns fragen, wie sich die *Streptoreaktion beim gesunden Kinde* verhält. Levaditi gibt an, daß sie in der Intensität nur wenig variiert. Im Spital mußten wir uns naturgemäß an Rekonvaleszenten der verschiedensten Krankheiten halten. Der Durchschnitt der Reaktion bei 7 klinisch geheilten Tuberkulösen beträgt 10,5, von 4 Di.-Bazillenträgern 14. Dabei muß man noch berücksichtigen, daß je älter das Kind, desto stärker die Reaktion. Wir werden nicht sehr fehlgehen, wenn wir für die von uns gebrauchten Streptovakzine die Zahl *9—14 als die Normalwerte des gesunden Kindes* bezeichnen.

In den folgenden Tabellen haben wir auszugsweise einige typische Fälle verschiedener krankhafter Zustände zusammengestellt.

Tabelle 3. Infektiös-septische Zustände.

Nr.	Alter Jahr	Krankheit	Stärke der Reaktion
1	9/12	Streptokokkensepsis in Heilung. Streptokokkenausscheidung im Urin	10
2	1	Erysipel, immer wieder rezidivierend: fünffache Vakzinemenge gespritzt	0
		Geheilt. 2 Wochen später	5
3	5	Osteomyelitis tibiae staplylococcica. Mehrfach geprüft	0
4	14	Osteomyelitis humeri. 38°—39°. Mehrfach geprüft.	0
		2 Monate später; subfebril	5,5
5	5	Pneumokokkenperitonitis und Sepsis. 39°—49°.	0
6	2½	Sepsis nach Appendicitis perforativa und Keuchhusten	0
7	14	Angina lacunaris. Zwei Schwestern haben zu gleicher Zeit Scharlach	11
8	5	Meningitis tbc.	0
9	14	Paratyphus B 39°	0
		4 Tage nach der Abfieberung	9
		1 Monat nach der Abfieberung	13,5
10	9	Kruppöse Pneumonie. 1 Tag vor der Krise 40°. Pirquet —	0
		7 Tage nach der Krisis. Pirquet + ...	9

Tabelle 5. Masern.

Nr.	Alter Jahr		Stärke der Streptoreaktion
1	4	Starke Masern am 4. und am 10. Tag nach Ausbruch des Exanthems	0
2	7	Starke Masern am 1. und 6. Tag.	0
3	8	Starke Masern am 1. Tag des Exanthems	0
4	7	Starke Masern am 1. Tag des Exanthems	0
		Am 7. Tag; seit zwei Tagen abgefiebert	4
5	2½	Schwache Masern am 11. Tag vor Ausbruch des Exanthems	12
		Am 4. Tag vor Ausbruch des Exanthems	12
		Am 4. Tag nach Ausbruch des Exanthems. Wieder fieberfrei	3
		Am 11. Tag nach Ausbruch des Exanthems. Wieder fieberfrei	11

Tabelle 4. Diphtherie und Serumwirkung.

Nr.	Alter Jahr		Stärke der Reaktion zu Beginn	9—15 Tage nach der Seruminjektion	später
1	8	Krupp. Subfebrile Temp. 3000 A. E. (ca. 2 ccm Serum)	2,5	5	
2	4	Rachendiphtherie	7		
3	7	Starke Rachendiphther. 3000 A. E.	8,5	0	ca. 9
4	$2^1/_2$	Rachendiphtherie. 39,5°	ca. 10	9	
5	10	Rachendiphtherie. 3000 A. E. .	4,5	12	
6	$11^1/_2$	Rachendiphtherie. 2000 A. E. (ca. 7 ccm Serum)		15,5	
7	4	Rachendiphtherie. 38,8°. 2000 A. E.	6,5	ca. 8	
8	12	Rachendiphtherie. 39°	1?	ca. 14	
9	10	Krupp. 39,6°	4,5		
10	6	Rachendiphtherie am fünften Tag. Am Abfiebern	11,5		
11	8	Leichtes Serumexanthem. 2 Wochen nach Injektion v. 6000 A. E. (ca. 5 cm³ Serum)		0	
12	12	Arthritis universalis ohne Exanthem. 14 Tage nach Injektion von ca. 20 ccm Tetanusserum.		3,5	ca. 6

Tabelle 6. Andersartige Exantheme.

Nr.	Alter Jahr		Stärke der Reaktion
1	$^3/_4$	Rubeolen	12
2	14	Rubeolen: morbilliform. Leichte Konjunktivitis . .	19,5
3	$^3/_4$	Rubeoliformes Exanthem	ca. 9
4	1	Rubeolen: Ausschlag am ganzen Körper. $6^1/_2$ % Plasmazellen	ca. 9
5	19	Intensives, großpapulöses Exanthem am ganzen Körper (toxisch)	7,5
6	4	Anaphylaktoide Purpura (Urticaria haemorrhagica) von langer Dauer	8
7	$3^1/_2$	Skarlatiniformes Exanthem an den Beinen, Rumpel +	11

Aus diesen nur zum Teil wiedergegebenen Tabellen können wir folgende Schlüsse über die Streptoreaktion ziehen:

1. Nicht nur beim Scharlach, sondern überhaupt bei vielen *schwer infektiösen Zuständen* (Sepsis, Osteomyelitis, kruppöser Pneumonie, Paratyphus usw.) sowie bei *kachektischen Individuen* (Endstadium der Meningitis tbc., Dekomposition usw.) fällt sie negativ aus.

2. Das *Fieber* ist für den negativen Ausfall der Reaktion nicht maßgebend. Bei fieberfrei verlaufendem Scharlach (z. B. Fall 46) sowie bei dekomponierten Kindern ist sie negativ, während sie bei hochfieberhafter Rachendiphtherie und bei der *Impfreaktion* (Tabelle 2, Nr. 16) sogar sehr stark positiv sein kann.

3. Bei *Varizellen* (5 Fälle) fiels ie positiv aus mit einer einzigen Ausnahme. Es handelt sich um ein Kind (Tabelle 2, Nr. 6), bei dem am 18. Tage nach einem leichten Scharlach typische Varizellen mit 39⁰ Fieber sich einstellten. Zwei Tage später trat ein skarlatiniformes Exanthem am Rumpf auf, das nach wenigen Stunden wieder verschwand (Rash). Nun fiel die während des Exanthems vorgenommene Streptoreaktion negativ aus, während sie 8 Tage vorher deutlich positiv war (8).

4. Bei mittelschweren *Diphtherien* ist sie positiv, oft etwas abgeschwächt. In unserem einzigen Falle von *Serumexanthem* war die Streptoreaktion negativ. Sehr schwach war sie bei einem Mädchen mit Serumrheumatismus. 9—15 Tage nach der Diphtherieseruminjektion ist sie nur in einem von fünf Fällen negativ, und zwar ohne daß irgendwelche Zeichen von Serumkrankheit aufgetreten wären. Dieses geringe Material erlaubt noch nicht, Schlüsse über das Verhalten der Streptoreaktion bei der Serumkrankheit zu ziehen.

Anmerkung bei der Korrektur: In einem weiteren Fall von urtikariellem Serumexanthem war die Reaktion positiv. (6,5.)

5. Bei den *Masern* dagegen war sie immer negativ, und zwar während und oft auch einige Tage nach dem Stadium exanthematicum.

6. Bei anderen *exanthematischen Krankheiten* (Rubeolen, toxische Exantheme usw.) war sie immer deutlich oder sogar stark positiv.

2. Frage: Verschwindet bei Scharlach, Masern, Sepsis usw. die kutane Empfindlichkeit nur für Streptokokken oder auch für andere bakterielle Gifte?

Eine ganze Reihe von Autoren haben nach den verschiedensten Richtungen die kutane Empfindlichkeit auf bakterielle Gifte untersucht. Die einen [*Entz*[1]), *Rolly*[2]), *Sorgo*[3]), *Molschanoff*[4])] fanden, daß bei vielen krankhaften Zuständen die Reaktionsfähigkeit der Haut gleichmäßig für alle möglichen Toxine, Endotoxine — Tuberkulin inbegriffen — abnimmt. Andere betonen das spezifische Verhalten der Haut sowohl bei verschiedenen Krankheiten als auch gegenüber verschiedenen Bakteriengiften. *Pirquet*[5]) und *Bessau*[6]) halten z. B. das Verschwinden der *Pirquetschen* Kutanreaktion auf Tuberkulin für eine Eigentümlichkeit der Masern. Der Scharlach dagegen soll sie nicht oder sogar fördernd [*Fall von Heim und John*[7])] beeinflussen. Demgegenüber stehen die Befunde *Molschanoffs*[8]), daß in 17 Fällen von Scharlach die Pirquetsche Probe während des Exanthems negativ war und in der Rekonvaleszenz positiv wurde. Wir konnten dies in einem Falle (Tabelle 2, Nr. 38) bestätigen. *Bessau* glaubt, daß in den erwähnten Fällen die zweite Pirquetsche Probe in der Rekonvaleszenz deswegen positiv werde, weil der Körper durch die erste während des Exanthems sensibilisiert worden sei. Abgesehen davon, daß die Fälle von Sensibilisierung durch eine erste Pirquetsche Probe selten sind, fanden wir in unserem Falle während der Rekonvaleszenz eine so intensive Reaktion, daß die Sensibilisierung durch die erste Probe zu ihrer Erklärung kaum ausreicht.

Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen haben wir einen Fall mit starker positiver Pirquetscher Reaktion zwei Tage vor dem Ausbruch eines typischen Scharlachs beobachtet. Während des Exanthems fiel der Pirquet gänzlich negativ aus und wurde erst vom 7. Tage an schwach positiv, um Ende der zweiten Woche die frühere Stärke zu erreichen.

---

1) Wiener klin. Wschr. 1908, S. 380.
2) Münchener med. Wschr. 1911, S. 1285.
3) Deutsche med. Wschr. 1911, S. 1015.
4) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 75, S. 435.
5) Ergebnisse d. inneren Med. u. Kinderh. Bd. 5.
6) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 81, S. 293.
7) Wiener med. Wschr. 1908, S. 1833.
8) Jahrb. f. Kinderh. Bd. 75, S. 435.

Ferner wissen wir, daß eine positive Pirquetsche Probe auch während der kruppösen Pneumonie (Tab. 3, Nr. 8), und während der Grippe [*Schiff*[1])] negativ wirkt. Heute darf man wohl sagen, daß die Pirquetsche Probe nicht nur bei Masern, sondern auch bei anderen schweren infektiösen Zuständen vorübergehend negativ wird, also sich ähnlich verhält wie unsere Streptoreaktion.

Wir fragten uns weiter, ob auch andere Vakzinen ein ähnliches Verhalten aufwiesen, wie die Streptovakzine. Wir wählten dazu eine in gleicher Weise hergestellte *Staphylokokkenvakzine* (aus einer Mastitis purulenta). Im Ausstrichpräparat sind die Bakterien nicht so gut färbbar wie in der Streptokokkenvakzine. Nach einigen Vorversuchen wählten wir die Verdünnung 1:10 als die am besten geeignete. Wir verzichten auf die Wiedergabe der vielen Protokolle und wollen uns mit folgender *Zusammenfassung der Resultate* begnügen:

1. Die Staphyloreaktion weicht im *Aussehen* und besonders im *Verlauf* erheblich von der Streptoreaktion ab. In der Regel ist sie nach 24 Stunden intensiver, wenigstens was Rötung und Ausdehnung, weniger was Infiltration anbetrifft. Nach 48 Stunden dagegen ist sie ganz oder fast ganz abgelaufen, während die Streptoreaktion meist noch maximal ist.

2. Bei den oben erwähnten (Seite 8) septischen und kachektischen Zuständen, vielfach auch beim Scharlach, fiel die Staphylo- wie die Streptoreaktion negativ aus, und beide wurden ungefähr im gleichen Maße während der Rekonvaleszenz wieder positiv. Diese Tatsache sowie das Verhalten der Pirquetschen Reaktion spricht für die Ansicht von *Entz, Rolly, Sorgo* usw., daß die Reaktionsfähigkeit der Haut bei gewissen Zuständen gleichmäßig für die verschiedensten bakteriellen Gifte abnimmt.

3. Eine ganze Reihe von Scharlachfällen zeigen aber ein davon abweichendes Verhalten. Man findet bei ihnen, daß zu Beginn die Streptoreaktion ganz negativ, während die Staphyloreaktion zwar schwächer, aber doch deutlich positiv ausfällt. Im weiteren Verlauf werden beide intensiver; die Streptoreaktion wächst aber rascher und wird bald viel stärker als die Staphyloreaktion. Von den vielen sei ein Beispiel in Kurvenform wiedergegeben.

---

[1]) Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XV, 1918.

Es zeigt dies, daß *beim Scharlach neben der Abnahme der allgemeinen Reaktionsfähigkeit der Haut diejenige auf die Streptokokkenvakzine ganz besonders vermindert* ist. Dieses spezifische Schwinden der Streptokokkenantikörper stimmt gut mit der Tatsache überein, daß gerade Streptokokkeninfektionen so leicht beim Scharlach angehen.

4. Bei *Gesunden* oder *Rekonvaleszenten* anderer Krankheiten fanden wir nicht immer ein genaues Parallelgehen beider Reaktionen. Bald war die Strepto-, bald war die Staphyloreaktion stärker. Diese Verschiedenartigkeit muß man wohl auf frühere immunisierende Prozesse zurückführen. Allerdings gelang es nur in den wenigsten Fällen, solche anamnestisch ausfindig zu machen. In zwei Fällen von *Furunkulose* (Staphylokokken) war die Staphyloreaktion deutlich stärker

Kurve 1.

Auf der Ordinate ist für die Intensität der Reaktion eingetragen:
—— Streptoreaktion. - - - Staphyloreaktion. • Abszedierung des Infiltrates.

als die Streptoreaktion. Ein dritter Fall verhielt sich gerade umgekehrt.

Somit hätten wir beide Fragen nach der Spezifität der negativen Streptoreaktion beim Scharlach beantwortet. Es ist dieses Verhalten weder eine spezifische Eigentümlichkeit des Scharlachs (wir finden es auch bei anderen Krankheiten), noch betrifft es allein die Streptovakzine: die Reaktionsfähigkeit der Haut geht auch für andere bakterielle Gifte (Tuberkulin, Staphylovakzine) verloren. Es erhebt sich nun die wichtige Frage, ob unter diesen Umständen das Ausbleiben der Streptoreaktionen beim Scharlach (und eventuell auch bei den Masern) diagnostisch verwertet werden kann. Wir glauben ja, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Streptoreaktion verschwindet beim Scharlach besonders leicht und bleibt oft noch einige Tage nach dem Ver-

schwinden des Exanthems und der Abfieberung negativ. Bei den anderen Krankheiten, wo sie auch negativ ausfällt, handelt es sich meist um schwere Zustände, die kaum jemals als Scharlach imponieren dürften. Zum Beispiel im Falle 34, wo das Exanthem bis auf minimale Reste verschwunden war und die Anamnese im Stiche ließ, half uns die negative Streptoreaktion zusammen mit dem Blutbild die Diagnose sichern, welche durch die Schuppung bestätigt wurde.

2. Bei anderen Exanthemen, mit Ausnahme der Masern und auch vielleicht der Serumkrankheit, fanden wir die Streptoreaktion stets positiv. Zum Beispiel entschieden wir uns in einem fraglichen Fall (Tabelle 6, Nr. 7) gegen Scharlach auf Grund der positiven Streptoreaktion, trotz positivem Rumpel und 8 % Eosinophilie im Blut. Das Ausbleiben der Schuppung und weiterer Scharlachfälle in dem Kinderheim, aus dem Patient kam, bestätigte unsere Diagnose.

Wir dürfen also mit gutem Gewissen die so leicht ausführbare Streptoreaktion den Kliniken empfehlen, besonders zur Sicherung der Diagnose leichter oder bereits im Ablauf begriffener Fälle. Eine negative[1] *Reaktion spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für Scharlach, eine positive allerdings nur bedingt dagegen; fanden wir doch in zwei Fällen von sicherem Scharlach positive Reaktionen.*

Wesen der Strepto- und Staphyloreaktion.

Grosser und *Keilmann*[2]) wiesen nach, daß gewisse Individuen auf die intradermale Injektion indifferenter Körper (Bouillon, Kochsalzlösung, Serum usw.) mit Rötung und Infiltration reagieren. Wir fragten uns deshalb, ob es sich nicht bei der subkutanen Injektion der Strepto- und Staphylovakzine ebenfalls um *unspezifische Reaktionen* handeln könnte. Wir injizierten deshalb dem Kinde Nr. 37 mit der stärksten Streptoreaktion (Abszedierung) und einigen anderen Scharlachrekonvaleszenten die gleiche Menge mit Terpentin gesättigte Kochsalzlösung subkutan. Trotz des intensiven momentanen Schmerzes blieb jegliche nachträgliche Reaktion aus.

---

[1]) Als negativ kann man auch diejenigen Streptoreaktionen betrachten, welche nach 48 Stunden ganz abgeklungen sind, und welche nach unserer Art der Messung die Zahl 5 nicht überschreiten.

[2]) Klin. Wschr. 1922, S. 2326.

Wir müssen demnach annehmen, daß wir mit den abgetöteten Bakterien entweder ein heftiges, Entzündung erregendes Gift einverleiben, oder daß ein solches an Ort und Stelle entsteht. Welcher Art ist dieses Gift? *Bessau*[1]) teilt die bakteriellen Gifte in folgende drei Kategorien ein:

1. *Toxine,* auf welche der Organismus mit Bildung von Antitoxinen reagiert. Beispiel: Diphtherietoxin, das intradermal appliziert bei Individuen ohne Antitoxin eine entzündliche Reaktion erzeugt (Schicksche Reaktion).

2. *Endotoxine,* auf welche der Organismus mit Bildung von Ambozeptoren reagiert, das heißt von Antikörpern, die nur in Gegenwart von Komplement sich mit dem Antigen vereinigen. Hierher gehören zahlreiche an die Leiber von Bakterien (Typhus, Cholera) gebundene Gifte. Bessau fand, daß die intradermale Applikation solcher Endotoxine (frische, bei 60° abgetötete Typhusbazillenkulturen) auch bei Masernpatienten eine starke lokale Reaktion hervorrufen. Er schloß daraus, daß der negative Ausfall anderer Kutanreaktionen bei Masern nicht durch eine allgemeine Resistenzsteigerung der Haut bedingt sein könne. Die Masern sollen nach Bessau eine unspezifische Antianaphylaxie[2]) erzeugen, das heißt eine Unempfänglichkeit nur gegen die dritte Kategorie der bakteriellen Gifte, nämlich gegen die

3. *Anaphylaxietoxine,* welche erst im Körper durch Vereinigung von Antigen und Antikörper entstehen, und auf welche der Organismus, wie bei den Masern, mit *unspezifischer Antianaphylaxie* reagiert. Im Zustande der Antianaphylaxie fallen eine ganze Reihe anaphylaktischer Reaktionen (Pirquet, Serumkutanprobe bei mit Serum sensibilisierten Individuen, Pockenvakzinestichreaktion bei Geimpften nach Knöpfelmacher) negativ aus.

Wohin sollen wir nun die den Strepto- und Staphyloreaktionen zugrunde liegenden Gifte placieren? Toxine oder Endotoxine können es nicht sein; denn sonst müßten sie in Analogie zum Diphtherietoxin gerade beim wehrlosen Individuum, wie bei dem für Streptokokkeninfektion so empfindlichen Scharlachpatienten, eine starke Schädigung des Gewebes herbei-

[1]) Münchener med. Wschr. 1912, S. 802.
[2]) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 81, S. 293.

führen, während wir hier gerade das Gegenteil sehen: Je widerstandsfähiger der Organismus, desto stärker die lokale Reaktion auf Streptovakzine (Levaditi). Anderseits haben wir große Bedenken, die Streptoreaktion als eine Anaphylaxietoxinwirkung aufzufassen; denn erstens fällt sie nicht nur bei den Masern, dem Prototyp des antianaphylaktischen Zustandes (nach Bessau), negativ aus, sondern auch beim Scharlach, schwerer Kachexie, Pneumonie usw. Man müßte demnach annehmen, daß auch bei diesen Krankheiten eine Antianaphylaxie sich einstellt, eine Möglichkeit, auf die allerdings Bessau anspielt, wenn er schreibt: „daß anaphylaktische Giftwirkung vielleicht in geringerem Grade immer, in stärkerem Grade gelegentlich bei allen möglichen Infektionskrankheiten in Erscheinung tritt". Nun aber ist diese Lehre Bessaus von der unspezifischen Antianaphylaxie von den meisten Anaphylaxieforschern [*Doerr*[1])] abgelehnt worden. Zweitens: wäre die Strepto- und Staphyloreaktion eine anaphylaktische Reaktion, so müßte ihr Auftreten an eine vorherige Sensibilisierung gebunden sein. Da Eiterkokkeninfektionen sehr häufig vorkommen, so könnte durch sie der Organismus sensibilisiert worden sein. Je jünger aber das Kind, desto unwahrscheinlicher werden solche sensibilisierende Infektionen. Es wäre also zu erwarten, daß ganz junge Säuglinge eine negative Reaktion gäben. Dies trifft aber nicht zu: abgesehen von einigen Dekomponierten und Luetikern fanden wir immer positive Reaktionen, welche allerdings schwächer ausfielen als bei älteren Kindern. Bei 11 *Säuglingen unter drei Monaten* fanden wir als Mittel für die Strepto- 6,4 und für die Staphyloreaktion 4,3. Wir gewannen den Eindruck, daß je kräftiger und gesünder der Säugling, um so stärker die Reaktion ausfiel. Es ist nicht undenkbar, daß die Intensität solcher Reaktionen der sogenannten Immunität eines Säuglings parallel geht. Diese Befunde berechtigen zum Schlusse, daß die Bedingungen, welche der positiven Strepto- und Staphyloreaktion zugrunde liegen, angeboren sein müssen, somit also nicht anaphylaktischer Natur im landläufigen Sinne sein können.

Die Anaphylaxieforschung beim Menschen steckt noch in den Kinderschuhen. Autoritäten wie der Amerikaner Coca bestreiten überhaupt das Vorkommen von Anaphylaxie beim

---

[1]) Ergebnisse d. Hygiene, Bakteriol. usw. (*Weichardt*), Bd. 5, S. 194ff.

Menschen. Deshalb tun wir besser, sie aus dem Spiel zu lassen, um so mehr als wir in Anlehnung an *Levaditi* auf einer anderen, im Bessauschen Schema nicht zum Ausdruck gebrachten Weise uns eine viel klarere Vorstellung vom Wesen der Strepto- und Staphyloreaktion machen können.

Wir wissen, daß für die Intensität der Phagozytose von Bakterien gewisse Immunkörper des Serums, die *Wrightschen Opsonine* von ausschlaggebender Bedeutung sind. Sie wirken auf die Bakterien vielleicht durch Änderung ihrer Oberflächenbeschaffenheit so ein, daß diese viel leichter von den Leukozyten phagozytiert werden können. Unspezifische Opsonine kommen in jedem Serum vor; sie können aber spezifisch (das heißt für eine bestimmte Bakterienart) durch das Überstehen der entsprechenden Infektion stark vermehrt werden und werden dann in der deutschen Literatur auch *Bakteriotropine* (*Neufeld*) genannt. Wir haben schon eingangs erwähnt (S. 78), daß im Scharlachserum die Opsonine gegen Streptokokken stark vermindert gefunden wurden. Nun stellen wir uns das Zustandekommen der Strepto- und Staphyloreaktion folgendermaßen vor: Die Reaktion wird nur dann positiv, wenn Opsonine in den Körpersäften da sind, welche die injizierten toten Bakterien so verändern, daß sie die Phagozyten, die Träger der Entzündung, an sich ziehen können. Schwinden die Opsonine aus irgendeinem Grunde, etwa durch die Scharlacherkrankung, so bleiben die toten Bakterien liegen, ohne chemotaktisch auf die Phagozyten wirken zu können, und werden nur langsam ohne stürmische Erscheinungen aufgelöst, das heißt die Reaktion fällt negativ aus. Findet, wie so oft im Leben, eine Infektion mit lebenden virulenten Bazillen statt, so werden die Phagozyten, wenn Opsonine da sind, an Ort und Stelle den Kampf meist mit Erfolg aufnehmen: es entsteht eine intensive lokale Reaktion. Fehlen die Opsonine, so vermehren sich die Bakterien unbehelligt durch die Phagozyten, überschwemmen den Körper, und die Sepsis ist da.

Nach dieser Auffassung, welche einerseits die Wehrlosigkeit des Masern- und Scharlachpatienten den Streptokokken gegenüber und andererseits deren negative Streptokokkenreaktion sehr schön erklärt, *würde in der Tat die Intensität letzterer ein Maß für die Abwehrkräfte des Körpers abgeben* (*Levaditi*). Ich sage „würde", weil sicherlich für die Intensität der Reaktion nicht ausschließlich die Menge der unspezifischen und

spezifischen Opsonine maßgebend ist, sondern auch die *individuell verschiedene allgemeine Reaktionsfähigkeit der Haut.* Wir gewannen den Eindruck, daß sukkulente glatte Haut stärkere Reaktion gibt als rauhe, trockene. Jedoch können wir diese durch die Hautbeschaffenheit bedingten Verschiedenheiten in der Reaktionsintensität praktisch unbeachtet lassen, wenn wir nur die starken Ausschläge der Streptoreaktion berücksichtigen, wie wir es bei der Scharlachdiagnose vorschlagen.

X.

Alte und neue Rachitisprobleme.

Studien über experimentelle Rachitis und Lebertranwirkung.

Von

Dr. E. GLANZMANN und L. SIEFFERT,

Bern.

(Hierzu Tafel I—III.)

Rachitis und Sonnenlicht.

Wenn man heute nach 27 Jahren die schöne Arbeit von *Feer*, „Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis" in der Festschrift für *Hagenbach-Burkhardt* zur Hand nimmt, so kommt sie einem merkwürdig aktuell und modern vor; ist man doch in den letzten Jahren in fast allen Forschungsstätten der Welt mehr denn je am Werk, Ätiologie und Pathogenese dieser wichtigen Volkskrankheit aufzuklären. Dieses neue und angeregteste Leben, das in die alte, etwas „verknöcherte" Rachitisforschung hineingekommen ist, mag viele überrascht haben. Man konnte glauben, auf diesem reichlich beackerten Forschungsgebiet sei alles Wesentliche getan, und neue Ergebnisse seien kaum mehr zu erhalten. Was immer an rachitischen Kindern zu beobachten war, hatte die Klinik sorgsam aufgezeichnet. Die pathologische Anatomie hatte die feinsten histologischen Einzelheiten der rachitischen Knochenerkrankung bloßgelegt. Die Stoffwechselforschung war mit der Wage jedem Milligramm Kalzium nachgegangen. Und doch trotz des ungeheuren und verschwenderischen Aufwandes an Fleiß und Arbeit konnte man des Gefühles nicht froh werden, daß man es herrlich weit gebracht habe. Die Sphinx der Rachitis erschien, je weiter die Forschung fortschritt, nur um so widerspruchsvoller und rätselhafter. Ihre nosologische Stellung blieb ungeklärt, und auch heutzutage sehen wir die Anschauungen namhafter Kliniker einander direkt widersprechen. So faßt *Czerny* die Rachitis als eine Konstitutionsanomalie auf, und folgerichtig schreibt er der Erblichkeit einen dominierenden Einfluß auf die Entstehung der Krankheit zu. Die Frage,

ob bei einem Abkömmling rachitisfreier Eltern lediglich durch pathogene Einflüsse im extrauterinen Leben Rachitis zustande kommen könne, möchte er mit nein beantworten. *C. Hochsinger* dagegen lehnt in der neuesten Auflage des Handbuches von *Pfaundler* und *Schloßmann* angesichts der Frequenz und geographischen Verbreitungsverhältnisse jede auf der Annahme endogener Ursachen, also einer besonderen Konstitutionsanomalie oder hereditärer Verhältnisse beruhende Lehre ab und mißt rein nur exogenen Ursachen eine Rolle bei der Entstehung der Rachitis bei. Jeder Säugling könne rachitisch werden! Für diese Auffassung könnte scheinbar die Möglichkeit sprechen, durch veränderte äußere Bedingungen jederzeit bei Tieren auf experimentellem Wege Rachitis zu erzeugen. Aber es besteht für uns kein Zweifel, daß wir selbst im Tierexperiment um die Frage der Disposition einzelner Würfe nicht herumkommen. Ähnliche Gegensätze bestehen bei der Infektionstheorie der Rachitis. *M. Klotz* möchte sie ruhig in den Archiven schlummern lassen, da sie doch dem ganzen Wesen der Rachitis äußerst fremd sei. Die Glasgower Schule *Findlays* und *Noël Patons* möchte sie zu neuem Leben erwecken. Auch bei der neuesten Errungenschaft, der Avitaminose-Theorie der Rachitis, stehen sich Freunde und Gegner schroff gegenüber, und diese Lehre erscheint bereits wie eine wenig lebensfähige Frühgeburt.

Feer faßt die Rachitis auf als eine Reaktion des wachsenden Organismus bei gewissen nachteiligen Einflüssen, die am deutlichsten in der gestörten Entwicklung des Skelettes zum Ausdruck kommen. Er knüpft damit an die Anschauungen *von Hansemanns* an, der in der Rachitis eine Folge der mit der fortschreitenden Domestikation der Menschheit zusammenhängenden schwächenden Lebensfaktoren sah. Für diese Lehre spricht der Umstand, daß Rachitis bei wilden Völkerschaften und ebenso bei freilebenden Tieren im Gegensatz zu den Bewohnern kultivierter Gegenden und zu gefangengehaltenen wilden Tieren nicht vorkommt. Unter den Schädlichkeiten der Domestikation spielen offenbar eine ganze Reihe von Faktoren mit, und die moderne Forschung ist bestrebt, die maßgebenden herauszuschälen.

Kassowitz hat bekanntlich von „respiratorischen Noxen" der verdorbenen „Armenleuteluft" in den Proletarierwohnungen gesprochen, ohne daß es gelang, für ihre ätiologische Bedeutung experimentelle Beweise zu erbringen. *Raudnitz* zog

junge Hunde monatelang in stark ammoniakalischer Luft auf, ohne daß sie rachitisch wurden.

Findlay hat das Moment der Bewegungsbeschränkung auf Grund experimenteller Untersuchungen an jungen Hunden als ätiologisch wesentlich erklärt. Doch dürfte diese Ursache, wie *Feer* bemerkt, überschätzt worden sein.

Feer suchte durch Betrachtung der geographischen Verbreitung der Rachitis Anhaltspunkte für die Ätiologie zu gewinnen. In verdienstvollen Untersuchungen forschte er persönlich dem Auftreten der Rachitis in Graubünden nach und veranstaltete eine Rundfrage unter den Schweizer Ärzten über die Verbreitung der Rachitis. Er machte dabei die wichtige Feststellung, daß in den Hochalpen Rachitis selten, meist nur bei den Kindern eingewanderter Eltern, auftritt und nur leichte Grade erreicht unter Verhältnissen, bei denen er in der Ebene viel ausgeprägtere Fälle sah. Diese interessante Tatsache führt *Feer* auf die Eigentümlichkeiten des Höhenklimas zurück, auf die viel trockenere und reinere Luft und die viel stärkere *Insolation* in der Höhe. „Die Anzahl der sonnigen Tage in vielen Gegenden des Hochgebirges ist bei weitem zahlreicher als in der Ebene, was gerade dem Winter in Davos und im Oberengadin seinen Charakter verleiht. Auch bei starkem Schnee und sehr tiefem Thermometerstand kann man sich dort tagsüber, ohne zu frieren, im Freien aufhalten, so daß die kleinen Kinder im Winter häufig an die herrliche Sonne gebracht werden, womit eine der wichtigsten Hilfsursachen der Rachitis, der langdauernde Zimmeraufenthalt im Winter und der Mangel an Sonne, wegfällt." In der Ebene dagegen macht sich die Schädlichkeit des sonnenarmen Winters, wie *Feer* auch für Basel feststellte, nicht nur in der Frequenz, sondern auch in der Intensität der Rachitis im Frühjahr geltend.

Feer macht dabei noch auf eine andere bedeutsame Tatsache aufmerksam, die in neuester Zeit bestätigt worden ist. Der Lichtreichtum in den Schweizer Bergen vermag Schädlichkeiten der Ernährung auszugleichen, welche in der Ebene zweifellos häufig Rachitis zur Folge haben. So erhalten Kinder im Hochgebirge häufig schon in den ersten Lebenswochen unverdünnte Kuhmilch; ferner in Graubünden das sogenannte „Schmalzmus", einen Brei aus in Butter geröstetem Mehl, einem interessanten populären Vorläufer der berühmt gewordenen Czerny-Kleinschmidtschen Buttermehlnahrung, von der wir wissen, daß sie nicht selten Kraniotabes zur Folge hat.

Ferner sah *Feer* viele und zum Teil sehr ausgesprochene Fälle von Rachitis in Basel bei Familien im Mittelstand, wo die Kinder sorgfältig gepflegt und rationell ernährt waren, dabei wochen- und monatelang nicht aus dem engen, oft sonnenlosen Zimmer kamen, weil die Mütter ängstlich oder immer ans Haus gebunden waren. Dagegen beobachtete *Feer* das Fehlen von Rachitis bei Kindern vom Lande, obschon sie schmutzig gehalten und schon in den ersten Monaten mit Breien gefüttert wurden, dabei jedoch blühend und sonnverbrannt aussahen. *Feer* kam so damals schon zu der Überzeugung, daß die individuelle Ernährung des Kindes in ihrer Bedeutung gegenüber dem Aufenthalt im Freien und im Sonnenlicht zurücktritt.

Es ist von großem Interesse, daß die Beobachtungen *Feers* in neuester Zeit durch Berichte aus Indien völlig bestätigt werden. So studierte *Hutchison* die Verbreitung der Rachitis in Stadt und Bezirk Nasik in Indien. Es bestehen dort zwei scharf getrennte Kasten, eine wohlhabende und eine arme. Bei der wohlhabenden Klasse herrscht die sogenannte Purdah-Sitte, das heißt Frauen und Kinder werden streng abgeschlossen gehalten in den dunklen und muffigen Wohnungen. Bei der ärmeren Kaste dagegen teilen die Frauen und Kinder das Freiluftleben der Männer. Bei beiden Kasten werden die Kinder mindestens ein Jahr gestillt. Bei der wohlhabenden Kaste fand nun *Hutchison* in 24,9% Rachitis, bei der armen nur 4,8%. Dies ist um so auffallender, als die Armen eine weit ungünstigere Kost hatten, besonders was ihren Fett- und Eiweißgehalt betraf. Auch hier wird die mangelhafte Kost durch das Leben im sonnenreichen Freien wettgemacht. Besonders interessant ist auch die Mitteilng *Hutchisons* über das Auftreten von Spätrachitis bei 12—13 jährigen Mädchen, die bei den Wohlhabenden in diesem Alter eingeschlossen werden, während ihre Brüder, die die gleiche Kost genießen, aber frei leben, von Rachitis freiblieben.

H. Chick, E. Dalyell, M. Hume, H. Makay, H. Henderson Smith und *H. Wimberger* zeigten des ferneren, daß sich im Sommer keine Rachitis entwickelte bei einer Diät, bei der dies im Winter der Fall war.

Aus dem Studium der geographischen Verbreitung der Rachitis in der Welt ergab sich *Feer* die schon von *Kassowitz* u. a. hervorgehobene Tatsache, daß die Rachitis in den sonnenbeglückten Ländern Asiens (Indien, Japan, China), Afrikas und vielen Ländern Südeuropas selten ist.

Wir sehen, mit welchem Spürsinn *Feer* damals schon als den wesentlichen schädlichen Domestikationsfaktor den Lichtmangel herausfand, dessen Bedeutung für die Entstehung und Heilung der Rachitis erst der neuesten Zeit sicherzustellen vorbehalten blieb.

Während man gegenwärtig geneigt ist, hygienische und nicht diätetische Faktoren die Hauptrolle in der Entstehung der Rachitis spielen zu lassen, drückte sich *E. Schloß* noch 1917 in seiner schönen zusammenfassenden Arbeit über Pathogenese und Ätiologie der Rachitis in dieser Beziehung noch recht skeptisch aus. Er schreibt: „Auch wenn sich nachweisen läßt, daß durch Mangel an Licht, Luft usw. ein Einfluß auf die Mineralbilanz zustande kommt, wie es z. B. von *Raczynski* für das Licht dargetan wurde, so ist damit doch noch längst nicht gesagt, daß diese Stoffwechselwirkung eine direkte sei. Im Gegenteil, man wird in all diesen Fällen die Stoffwechseländerung als eine sekundäre Folge der allgemeinen Konstitutionsänderung ansehen, wie sie wahrscheinlich durch diese physikalischen Faktoren zustande gebracht wird. Mit diesen Worten, Herabsetzung der allgemeinen Vitalität, Konstitutionsverschlechterung, müssen wir vorläufig noch unsere Unkenntnis der Wirkung dieser Momente bemänteln."

Raczynski hatte beobachtet, daß im Dunkeln gehaltene Hunde weniger Kalzium und Phosphor, mehr Chlor ansetzten als die im Licht lebenden Kontrollen. Diese interessanten Befunde, auf die *Czerny* in seinen Vorlesungen nachdrücklich hinzuweisen pflegte, fanden nicht die genügende Beachtung. Die Zeit war noch nicht reif.

Das gleiche Schicksal erlitt eine kurze Mitteilung *Diesings* (1913). Er sprach sich schon damals dahin aus, daß seines Erachtens die ungenügende Belichtung während des nordischen Winters eine größere Rolle bei der Entstehung der Rachitis spiele als die Einatmung sauerstoffarmer und mit schädlichen Beimengungen durchsetzter Luft. Er nimmt an, daß sich im Stratum germinativum Malpighi unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung zwei Gruppen von Pigmenten bilden:

1. schwefelhaltige Melanine, die die biochemische Basis zur Erneuerung der Oberhaut bilden, und

2. Fe-haltige Hämosiderine. Letzetere wandern zentralwärts durch die chromatophoren Saftspalten des Unterhautzellgewebes ins Blut und werden als Serumfarbstoffe wieder ge-

funden. Diese enthalten mikrochemisch nachweisbar recht beträchtliche Mengen von Eisen und Kalk. Diese Serumfarbstoffe gehören zu den Luteinen (Lipochromen), die wir in Organen ausgesprochen germinativen Charakters wiederfinden (Eigelb, Corpora lutea, Staubfäden, Pflanzensamen usw.). Der Serumfarbstoff findet sich immer in Bindung mit Fett. Diese Verbindung des eisenhaltigen Hautfarbstoffs mit Kalk und Fett weise mit unverkennbarer Deutlichkeit auf das Knochenmark hin. Im Knochenmark werde der Serumfarbstoff abfiltriert und in seine drei Komponenten zerlegt. Das Eisen diene zur Blutbildung, der Kalk unter Bindung mit Phosphor zum phosphorsauren Kalk zum Ansatz der Knochensubstanz; das Fett gehe in das gelbe und rote Knochenmark über. Wenn auch diesen Angaben ein sehr hypothetischer Charakter anhaftet, so finden wir doch hier zum erstenmal ausgesprochen, daß unter dem Einfluß des Sonnenlichtes in der Haut chemische Stoffe gebildet werden, welche die Knochenbildung beeinflussen. Die betonte Verbindung mit gelben Farbstoffen erinnert an die später aufgestellte Lehre, daß nur gelb gefärbte Fettstoffe den sogenannten Faktor A enthalten, der von vielen als der antirachitische Faktor angesehen wird. Im übrigen dürfte nach den Angaben von *Heß* die Pigmentierung der Haut den Einfluß des Sonnenlichtes auf die Rachitis eher abschwächen. So wurden weiße Ratten, auf Rachitisdiät gesetzt, von Rachitis bewahrt, wenn sie dem Sonnenlicht ausgesetzt wurden; schwarze Ratten bekamen gleichwohl Rachitis. Auf den starken Pigmentgehalt der Haut der Negerkinder führt *Heß* die weite Verbreitung der Rachitis unter ihnen zurück, da dadurch die Strahlen der New Yorker Sonne an ihrer Wirkung verhindert werden.

Die Mitteilungen *Huldschinskys* aus dem Biesalskischen Krüppelheim über verblüffende Erfolge mit Quarzlampenlicht waren erst imstande, die allgemeine Aufmerksamkeit zu erregen und der experimentellen Erforschung der Beziehungen des Lichtes zur Rachitis neue Bahnen zu eröffnen.

Heß und *Unger* zeigten an rachitischen Kindern, daß durch kurze Sonnenbestrahlungen ohne jede Diätänderung sowohl klinisch wie röntgenologisch in 3—4 Wochen eine nachweisbare Besserung der charakteristischen Krankheitszeichen erreicht werden konnte.

Heß fand später, daß Röntgenstrahlen für die Heilung der Rachitis unwirksam sind. Am nützlichsten für die Verhütung und Heilung der Rachitis erwiesen sich ihm ultraviolette Strah-

len von ganz bestimmter Wellenlänge (290 $\mu\mu$), während größere Wellenlängen weniger wirksam waren.

Auf die Schwankungen in der Besonnung und nicht auf diätetische Faktoren — „Grasmilch", im Winter verabreicht, erwies sich gleich unwirksam wie Heumilch — führen *Heß* und *Unger* die ausgesprochenen jahreszeitlichen Schwankungen im Auftreten der Rachitis zurück. Dabei betont *Heß*, daß die ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes in den ersten drei Monaten des Jahres mehr an Energie einbüßen als die blauvioletten und sichtbaren gelben Strahlen.

Der Effekt der Besonnung ist kein bloß lokaler. *Heß* bedeckte das eine Glied mit nicht lichtdurchlässigem Stoff, das andere nicht und setzte beide der Sonne aus. An beiden Gliedern war die Heilung unter dem Einfluß der Besonnung in gleicher Weise fortgeschritten, als nach einem Monat eine Röntgenkontrolle gemacht wurde.

Es kann somit den Lichtstrahlen nicht nur eine physikalische Wirkung zukommen; es müssen unter dem Einfluß des Lichtes in der Haut chemische Stoffe gebildet werden, die in die Zirkulation gelangen und antirachitisch wirken.

Besonders interessant ist nun der Umstand, daß *Heß* den jahreszeitlichen Lichtschwankungen entsprechende Kurven des Blutphosphatspiegels fand. Dieser war im Januar niedriger als im Dezember, begann plötzlich im April anzusteigen, erreichte seinen Gipfelpunkt im Mitsommer, um dann beim Herannahen des Winters allmählich wieder abzuflachen.

Auch durch Tierexperimente versuchte man diese rätselhaften Verhältnisse weiter aufzuklären. An der Tatsache, daß bei Lichtmangel im tierischen Organismus gewissermaßen eine Transmineralisation zustande kommt, scheint man nicht mehr zweifeln zu dürfen. *Degkwitz* hat jüngst vergleichende Untersuchungen an jungen Hunden mitgeteilt, die teils im Licht, teils im Dunkel gehalten und teils mit vollwertigem Fett (Butter), teils mit nach *Degkwitz*' Annahme minderwertigem, weil Faktor-A-freiem Kokosfett ernährt wurden. Es kam ohne Rücksicht auf die Natur der Fettzulage bei den Dunkeltieren zu genau derselben Umstimmung des Zellbetriebes, gemessen an dem Salzgehalt der Organe und an den Salzbilanzen, nur beim Butterfett in etwas weniger stürmischer Weise wie beim Kokosfett. Zum Beispiel in frischen Knochen wurden gefunden bei:

	Lichthunden		Dunkelhunden	
	Butter	Kokosfett	Butter	Kokosfett
Ca . .	8,384	6,565	6,565	6,012
P . . .	3,718	2,902	2,902	2,600
Na . .	0,300	0,197	0,197	0,217
K . . .	0,190	0,085	0,085	0,236
Mg . .	0,060	0,150	0,150	0,082

Die Aschenwerte zeigen somit eine Störung des Mineralstoffwechsels im Sinne eines verminderten Ansatzes von Ca und P im Skelettsystem. Nicht stimmt das Verhalten des Mg mit den Verhältnissen bei der Rachitis überein. Interessanterweise fand sich bei den histologischen Untersuchungen der Knochen keine Spur von Rachitis. *Degkwitz* hat damit bestätigt, daß dem Kokosfett, das er in dieser Beziehung, da es Faktor-A-frei war, als minderwertig ansah, eine antirachitische Wirkung zukommt. Es zeigt sich, daß der rachitische Krankheitsprozeß noch etwas mehr ist als eine bloße Transmineralisation.

Für das Zustandekommen der letzteren hat *Degkwitz* eine interessante Arbeitshypothese aufgestellt. Bei Lichtmangel suche der Organismus Ersatz bei dem radioaktiven Kalium, halte dieses zurück und weise dafür das Kalzium ab.

Heß, *Unger* und *Pappenheimer* haben die prophylaktische Wirkung der Sonnenbestrahlung an Ratten studiert. Diät Nr. 84 nach *Sherman* und *Pappenheimer*, bestehend aus Patentmehl 95%, Calc. lact. 2,97%, NaCl 2,0%, Ferr. citric. 0,1%, führt im halbdunklen Raum regelmäßig zu Rattenrachitis. Eine Gruppe von Ratten wurde nun ganz im Dunkelraum gehalten; eine andere gleichernährte Gruppe wurde 15—30 Minuten dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, wobei das Wetter im April ca. 4—5 Expositionen in der Woche gestattete. Die sonnenbestrahlten Ratten zeigten nach 30—40 Tagen sowohl histologisch wie röntgenologisch keine Zeichen von Rachitis im Gegensatz zu den schwer rachitischen Kontrollen, die im Dunkelraum gehalten waren. Daß Sonnenlicht bei menschlicher Rachitis und bei der analogen experimentell erzeugten Krankheit der Ratten in gleicher Weise wirksam ist, spricht sehr für die Ähnlichkeit der beiden pathologischen Prozesse.

Der Lichtmangel an und für sich ist jedoch nicht als kausaler Faktor zu betrachten. Denn die Rattenrachitis entwickelt sich im Dunkeln nur, wenn ein relativer Phosphormangel in der Diät besteht. Ersetzten die Autoren ein Siebentel des Calc. lact. durch 0,4% sekundäres Kaliumphosphat (K_2HPO_4), so daß zu den 86 mmg in der Rachitisdiät enthaltenen P-Mengen noch

75 mmg hinzukamen (= 161 mmg Phosphor auf 100 g Diät), so wurden die so ernährten Ratten auch im Dunkelraum nicht rachitisch. Zusatz von 25 mmg Phosphat war im Dunkeln nicht ausreichend, Rachitis zu verhüten, wohl aber im Licht.

Im Dunkeln:	Diät 84 = 86 m/mg	Phosphat	+ 25 m/mg	Phosphat:	Rachitis
	„ 84 = 86 m/mg	„	+ 75 m/mg	„	keine Rachitis
Im Licht:	„ 84 = 66 m/mg	„	+ 25 m/mg	„	„ „
Im Sonnenlicht:	„ 84 = 86 m/mg	„	+ 0 m/mg	„	„ „

Eine kurze Exposition im Sonnenlicht war somit äquivalent wenigstens 75 mmg Phosphat, das heißt der protektiven Zusatzdose zu der phosphorarmen Rachitisdiät.

Diese Versuche zeigen eindringlich die Wichtigkeit der diätetischen Faktoren bei der Entstehung der Rattenrachitis. Der Phosphormangel ist das Primäre. Ein adäquater Phosphorgehalt verhütet auch im Dunkeln die Entstehung der Rachitis bei den Ratten. *Hamburger* hat allerdings eingewendet, daß die Ratte als natürlicherweise im Dunklen lebendes Tier weniger auf das Licht angewiesen sei als die lichtbedürftigen Hunde und Menschen. Immerhin mahnen die interessanten Ergebnisse von *Heß* und seinen Mitarbeitern daran, den Lichteinfluß nicht zu sehr zu überschätzen und den diätetischen Faktoren einen gebührenden Platz einzuräumen.

Die Versuche zeigen ferner in Bestätigung der klinischen Erfahrungen, wie die Belichtung eine Rachitis heilen kann, die diätetischen Ursprungs ist. Die Schlüsse ex juvantibus aus der Heilung der Rachitis durch Sonnenlicht auf die primäre Ursache des Lichtmangels dürfen deshalb nur mit großer Vorsicht gezogen werden und sind nicht immer beweisend.

Es ist sehr merkwürdig, daß Licht und Lebertran in genau gleicher Weise wirken. Auch Lebertran ist imstande, wie wir später sehen werden, in kleinen Dosen, Rachitis selbst bei absoluter Gefangenhaltung und auch beim Lichtmangel zu verhüten. Auch bei der Lebertranbehandlung steigt der Phosphatspiegel im Blut. Auch in anderer Hinsicht zeigt sich eine homologe Wirkung. Wir wissen, daß das Licht in der Natur einen mächtigen Bewegungsreiz für die Organismen bedeutet. Selbst bei Behandlung mit künstlicher Höhensonne ist eine der auffallendsten Wirkungen eine größere Agilität vorher bewegungsunlustiger Kinder (*Eckert*). Andererseits ist eines der ersten Zeichen der Behandlung mit Lebertran, nach meinen Beobachtungen fast noch deutlicher mit autolysierter Hefe oder dem

polyvalenten Vitaminpräparat Metagen, daß vorher ganz lethargische und leicht ermüdende, äußerst bewegungsarme Kinder in einer Art und Weise lebhaft und bewegungslustig werden, welche ihre Umgebung in Erstaunen setzt. (Vgl. auch *Mellanby*, British medical Journal 1922. II, 852.)

Eine sichere Erklärung, warum und wie Licht und Lebertran in gleicher Weise wirken, können wir vorläufig nicht geben. Man hat angenommen, daß der Organismus den fettlöslichen Faktor A nur dann synthetisieren könne, wenn er der katalytischen Wirkung des Lichtes ausgesetzt sei. Diese photodynamische Synthese erfolge in der Haut. Wie wir sehen werden, ist jedoch der fettlösliche Faktor mit dem antirachitischen nicht identisch. Wir müssen ganz abgesehen von einer solchen unbewiesenen Synthese erklären, wieso das Sonnenlicht ein Phosphordefizit der Nahrung ausgleicht und zu einem Anstieg des Blutphosphatspiegels führt.

Da die Lichtstrahlen sehr wenig penetrierende Kraft haben, geht diese Wirkung vermutlich von der Haut selber aus. Durch den Einfluß der Bestrahlung wird die Haut besser durchblutet und zu vermehrter Tätigkeit angeregt. Bei dieser Tätigkeit — es ist dies ein allgemein physiologisches Gesetz und trifft auch für die belichtete Netzhaut zu — kommt es zu einer Permeabilitätsänderung, die durch ausgetretene Phosphorsäure nachweisbar wird. Dadurch kann es zu einer Erhöhung des Phosphatspiegels im Blute kommen. Die gleiche Erklärung trifft auch für vermehrte Muskeltätigkeit zu, der *L. Findlay* und seine Mitarbeiter einen so bedeutenden antirachitischen Effekt zuschreiben. Vermehrte Haut- oder Muskeltätigkeit liefern dem jugendlichen Organismus die Ergänzung an Phosphaten, deren er für die Bildung des Knochenapatits dringend bedarf, wenn das Phosphorangebot in der Nahrung ungenügend ist.

Eine weitere Phosphorquelle stellen die aus den Hautzellen stammenden Nukleinsäuren dar. In der Epidermis nach der Belichtung von *Magnus Möller* vorgenommene histologische Untersuchungen sprechen für eine vermehrte Mauserung der Epidermiszellen. Dabei können aus zugrunde gehenden Zellkernen Nukleine frei werden.

Nun haben *L. Pincussen* und *K. Momferratos* nachgewiesen, daß unter dem Einfluß verschiedener Strahlenarten das Serum der vorbehandelten Tiere stärker Nukleinsäure abbaut als vor der Bestrahlung. Beim Abbau der Nukleinsäuren

wird Phosphorsäure frei, die den Organismus für die Knochenverkalkung verwenden kann.

Die scharfe Fassung des Problems erfordert eine derart streng stoffliche Betrachtungsweise. Daß das Licht noch andere biologische Wirkungen auf den Gesamtorganismus hat, soll damit nicht außer acht gelassen werden.

Auch *Eckstein* und *v. Möllendorf* sprechen von einer besonderen Steigerung der Leistung der Haut nach Bestrahlung und denken im Anschluß an die Untersuchungen *Freunds* und *Gottliebs* an eine allgemeine „Umstimmung" des Organismus durch Abbauprodukte aus dem Zerfall labiler Gewebselemente, ohne dabei die Rolle der Phosphate besonders ins Auge zu fassen.

Wir können ferner zur Stütze unserer Anschauung Beobachtungen von *Mc Collum* und *Nina Simmonds* anführen, welche bei rachitischen Ratten zeigten, daß ganz ähnlich wie Lebertran und Sonnenlicht ein drei- bis fünftägiger Hunger die Heilung der Rachitis anbahnen kann. Es kommt bei den hungernden Ratten, wie bei der Lebertranbehandlung, zur erneuten Ausbildung einer provisorischen Verkalkungszone, während die Kontrollen, die die Rachitisdiät weiter erhalten, nicht die geringste Kalkablagerung zeigen. Im Hunger muß der Körper von seinen eigenen Reserven zehren. Er muß eigene Gewebe desintegrieren; dabei wird Phosphorsäure frei und erzeugt Kalkablagerung im Knorpel. — Diese experimentellen Feststellungen erinnern an die klinischen Befunde *Jundells*. *Jundell* geht von der Hypothese aus, daß die Rachitis infolge der fehlerhaften Bildung endogener Fermente (Hormone) entsteht, verursacht durch die Überlastung der nutritiven Funktionen gewisser endokriner Drüsen bei schlecht gewählter und mastiger Kost. Er hat deshalb seine Rachitisfälle mit relativer Inanition behandelt, indem er pro Kilogramm Körpergewicht nur 65 bis 70 Kalorien Nahrung verabreichte, wobei das Körpergewicht stationär blieb oder absank. Er berichtet, dabei sehr günstige Erfolge gesehen zu haben, besonders bei Kombination mit Lebertran, welcher jedoch unwirksam ist, wenn die Überfütterung weiter andauert.

Rachitis und diätetische Faktoren.

Wenn wir die Bedeutung des Lichtes für die Lehre von der Rachitis als durch die moderne Forschung gut gestützt an-

sehen können, so muß es uns um so mehr befremden, wenn, wie schon *Feer* hervorgehoben hat, die Rachitis in den nordischen Ländern mit den sehr langen und trüben Wintern um so seltener wird, je weiter man nach Norden vordringt, während doch eigentlich das Gegenteil zu erwarten wäre. Wir können uns jedoch diese paradoxe Tatsache erklären. In diesen Gegenden ist Brusternährung die Regel, und die Mütter genießen eine fisch- und tranreiche Nahrung, welche besonders gut mit dem sogenannten antirachitischen Faktor ausgestattet ist. So hat *Mellanby* auf der Insel Lewis (Neue Hebriden) keine Rachitis angetroffen, trotzdem die Wohnungsverhältnisse hygienisch überaus schlechte waren, indem Menschen und Haustiere bunt durcheinander wohnen und Sonnenlicht fehlt. *Mellanby* führt die interessante Beobachtung des Fehlens der Rachitis auf die Ernährungsweise der Bewohner zurück. Ihre Nahrung besteht fast ausschließlich aus Fischen, Eiern, Hafer; von den Fischen wird besonders die Leber bevorzugt, welche eine sehr reiche Quelle von antirachitischem Faktor darstellt. Es ist überaus interessant zu sehen, wie dieser antirachitische Faktor in der Nahrung die Schädlichkeit des Lichtmangels auszugleichen vermag, wie umgekehrt der Genuß des Sonnenlichtes Ernährungsschäden für die Entstehung der Rachitis unwirksam macht.

Dies leitet uns zu der zweiten mächtigen Welle der Anregung über, welche von der Vitaminlehre aus in die Rachitisforschung eingedrungen ist.

Funk führte zuerst die Rachitis auf das Fehlen gewisser für den normalen Stoffwechsel unentbehrlicher Substanzen vom Typus der Vitamine zurück. Diese Substanzen finden sich in guter Brustmilch, auch im Lebertran, fehlen dagegen in sterilisierten Milchpräparaten und in den Mehlen. *Funk* nimmt dabei einen mehr indirekten Einfluß des Vitaminmangels auf die Entstehung der Rachitis an. Die Vitamine dienen als Material für endokrine Organe, besonders für Thymus und Epithelkörperchen. Vitamininsuffizienz führe zur Hypofunktion dieser inkretorischen Drüsen und dadurch zu Rachitis und Spasmophilie. In der zweiten Auflage seiner Monographie über die Vitamine reiht *Funk* die Rachitis vorsichtiger in die Ernährungskrankheiten bei Kindern vom Avitaminosentypus mit noch unklarer Ätiologie ein.

Diese neue Konzeption *Funks*, welche die Rachitis als Avi-

taminose auffaßt, hat ohne Zweifel sehr befruchtend und anregend gewirkt, wenn auch die Begründung vielen kritischen Einwänden Tür und Tor offen läßt.

Der erste Autor, der die Funksche Konzeption näher zu präzisieren suchte, war *E. Mellanby*. Auch seine modernen Forschungen über die antirachitische Wirkung gewisser Fette knüpfen an alt Bekanntes an. So zitiert bereits *Feer Cheadle*, welcher glaubte, daß stark mehlhaltige Nahrung zu Rachitis führe, weil dem Organismus dabei zu wenig Fett geboten wurde, und seine Ansicht durch die Beobachtung stützte, daß die bei den Tieren in zoologischen Gärten so häufige Rachitis erfolgreich mit fetter animalischer Nahrung behandelt wird. Auch *Hecquet* (zitiert bei *Feer*) beobachtete häufig Rachitis bei den Tieren zoologischer Gärten und rühmt den sehr günstigen Einfluß fettreicher Nahrung.

Mellanby führte jahrelange Untersuchungen über experimentelle Rachitis bei Hunderten von jungen Hunden durch. Er betont, daß gutes Wachstum eine wesentliche Vorbedingung für die deutliche Entwicklung der Rachitis darstellt. Bei einer Diät IV, bestehend aus 250—350 ccm Magermilch, Weißbrot (70% Weizenmehl), Leinsamenöl (10 ccm), Hefe (5—10 g), Orangensaft (3 ccm), NaCl (1—2 g), bekommen ca. 6 Wochen alte Hündchen im Verlauf von ungefähr 6 Wochen ausgesprochene Rachitis: mangelhafte Verkalkung der Knochen, krumme Beine, schlaffe Bänder; Verdickung der Epiphysen, Rosenkranz, Deformation des Thorax; Lethargie; schwieriger Gang, mangelhafter Muskeltonus. Auch die histologischen Veränderungen waren für Rachitis charakteristisch: unregelmäßige Wucherung des Epiphysenknorpels; reichlich osteoides Gewebe. Röntgenologisch zeigte sich an Stelle der normalen scharf begrenzten Epiphysen und Diaphysen der Lebertrankontrollen eine unscharfe Begrenzung der Epiphysen mit Becherform der Diaphysenenden und abnorm reichlicher Knorpelentwicklung zwischen Epiphysen und Diaphysen.

War es so *Mellanby* gelungen, durch eine besondere Diät Rachitis zu erzeugen, so ging er nun daran, zu prüfen, was für Substanzen Rachitis zu verhüten imstande sind. Als Resultat seiner Untersuchungen konnte *Mellanby* die Nahrungsstoffe in zwei Gruppen teilen:

Rachitis nichtverhütende		Rachitis verhütende
Brot ad libitum	Fette	Vollmilch, 500 ccm
Hafer		Lebertran
Reis		Butter
Magermilch ad libitum		Schweinefett
Hefe, 10—20 g pro Tag		Olivenöl
Orangensaft, 5 ccm		Erdnußöl
Leinsamenöl		Speck
Babassuöl		Kokosnußfett
Gehärtetes Fett		Baumwollsaatöl
Kalziumphosphat	Extraktstoffe	Fleisch
NaCl		Fleischextrakt
Fleischprotein		Malzextrakt (20 ccm)
Milchprotein		

Unter den geprüften Fetten erwies sich der Lebertran als das beste Rachitisprophylaktikum. Talg und Butter hatten ebenfalls mächtigen Einfluß auf die Verkalkung. Speck ist arm im Vergleich mit dem Talg (Nierenfett?). Die antirachitische Wirkung ist besonders an die animalischen Fette gebunden. Unter den vegetabilischen Fetten erwiesen sich Erdnuß- und Kokosnußfett als die besten, denen sich mit immer geringerem Wirkungsgrad Rapssamen, Baumwollsaatöl, Palmkerne, Olivenöl, Leinsamen und Babassuöl anschließen. Gehärtete Fette sind arm an antirachitischem Stoff.

Der rachitisverhütende Einfluß des Butterfettes machte auf *Mellanby* solchen Eindruck, daß er zu fogendem Schluß kam: „Die Übereinstimmung in der physiologischen Wirkung scheint mir streng zu beweisen, daß die Substanz, welche in Fetten enthalten ist, und die Knochenverkalkung fördert, identisch ist mit dem fettlöslichen Faktor A, welcher bei Ratten das Wachstum stimuliert." Dieser Schluß wurde ferner dadurch nahegelegt, daß *Mellanby* seine Rachitisdiät mit Faktor B (Hefe) und Orangensaft (Faktor C) ausgestattet hatte; so konnte, da andere akzessorische Nährstoffe nicht bekannt waren, nur noch der Faktor A in Frage kommen.

Es dürfte dies jedoch ein Trugschluß sein, der von der petitio principii ausgeht, daß die Rachitis eine Avitaminose sei, was erst noch zu beweisen wäre. Ferner sind wahrscheinlich die Wachstumsfaktoren A und B, der antiskorbutische Faktor C nicht die einzigen akzessorischen Nährstoffe; spricht doch *Ragnar Berg* noch von einem Komplettin D und erst noch von einem eigentlichen Funkschen Vitamin, das die Beriberi polyneuritis heilt und vom Wachstumsfaktor B abzutrennen ist.

Die Möglichkeit weiterer Differenzierungen ist nicht ausgeschlossen.

Des ferneren erwiesen sich in den Untersuchungen *Mellanbys* Fette als antirachitisch wirksam, welche überhaupt keinen Faktor A enthalten, z. B. Kokosnußfett. Gleiches gilt auch vom Fleisch (nach *Mc Collum*). Dagegen verändert die Einführung des Fleisches in die Diät das Verhältnis zwischen P und Ca zugunsten des ersteren, was für die Ätiologie der Rachitis von großer Bedeutung ist. *Mellanby* scheint den Veränderungen des Gehalts an Mineralstoffen in der Diät zu wenig Beachtung geschenkt zu haben (*Mc Collum* u. a.).

Später hat *Mellanby* bekanntlich seinen Absolutismus bezüglich des rachitiserzeugenden Einflusses des Faktor-A-Mangels derart modifiziert, daß die Rachitis nicht direkt mit diesem Zusammenhange, sondern von einer Korrelationsstörung der einzelnen Nahrungskomponenten abhängig sei. Zwischen Kohlehydraten und Proteinen (Fleisch, Kasein) bestehe ein Antagonismus, indem die Kohlehydrate (Breiernährung) die Entwicklung der Rachitis fördern, die Proteine dagegen sie hemmen. Die Darreichung einer größeren Quantität Fleisch und Kasein könne so den schädlichen Einfluß der Kohlehydrate kompensieren. Immer sei jedoch die Gegenwart eines antirachitischen Vitamins notwendig.

Hier setzt jedoch die Kritik von seiten der klinischen Erfahrung der Kinderärzte ein, als deren erster erfolgreicher Wortführer in Deutschland *Klotz* aufgetreten ist. Im Gegensatz zu den experimentellen Untersuchungen *Mellanbys* erwies sich einseitige Überfütterung mit Milch und sogar besonders mit roher Vollmilch (*Czerny*) nach der klinischen Beobachtung als eine Hauptursache der Rachitis (Milchrachitis). *Feer* betont, wiederum in strengem Gegensatz zu *Mellanby*, die Seltenheit der Rachitis beim Mehlnährschaden. Er beobachtete tadelloses Knochengerüst bei ausschließlich mit Kindermehlen ernährten Kindern und empfiehlt als beste diätetische Prophylaxe der Rachitis eine richtige Zusammenstellung und Menge der Nährstoffe unter Reduktion der Milch auf 400—500 g pro die, Zusatz von Kohlehydraten und frühzeitiger vegetabiler Beikost, welche die Kalkbilanz aus einer negativen leicht in eine positive verwandle.

In der Tat haben Stoffwechseluntersuchungen von *L. F. Meyer, Rothberg* und besonders *Orgler* ergeben, daß der Zusatz von Fetten, besonders auch Vollmilch ungünstig auf die

Kalkausnutzung und dadurch rachitisfördernd wirkt, und zwar durch Kotverluste in Form von Seifen. Im Gegensatz zu den obigen Anschauungen *Mellanbys* konnten *Dibbelt*, *Tada*, *Howland* und *Marriot* einen günstigen Einfluß des Kohlehydratzusatzes auf den Kalkstoffwechsel nachweisen, was mit der klinischen Erfahrung der günstigen rachitishemmenden Wirkung dieser Maßnahme gut übereinstimmt.

Heß und *Unger* versuchten die Mellanbyschen Experimente an fünf Kindern im Alter von 5—12 Monaten nachzuprüfen. Sie ernährten sie ca. zwei Jahre mit folgender Diät: 180 g Kristalak (getrocknete Magermilch mit 0,2% Fett), 30 g Rohrzucker, 15—30 g autolysierte Hefe, 15 ccm Apfelsinensaft, 30 g Baumwollsaatöl und Grütze (besonders für ältere Kinder). Die Kinder zeigten etwas verlangsamtes Wachstum, Schmelzdefekte der Zähne, Verzögerung des Gehvermögens, geringe Resistenz gegen Infekte, aber, wie *Funk* selbst bezeugt, keine klinischen Zeichen von Rachitis.

Wenn nun auch der Einwand *Hopkins*, daß obige Diät nicht ganz frei von Faktor A sei, indem z. B. Magermilch, ebenso Baumwollsaatöl Faktor A enthalte, zweifellos zutrifft, so ändert das nichts am Ergebnis des Versuches, da auch Mellanbys Rachitisdiät nicht ganz ohne Faktor A war, wie dieser Autor neuerdings selber zugibt. *Funk* meint, diese Versuche zeigen nur, wie gering die Bedürfnisse an Faktor A sein können, wenn Eiweiß, Salze, Vitamine B und C nichts zu wünschen übrig lassen. Man muß sich nur wundern, daß *Mellanby* bei jungen Hunden so schwere Rachitis erzeugen konnte, während beim Menschen eine ganz ähnlich zusammengestellte Diät keine Rachitis zur Folge hatte. Umgekehrt sehen wir bei einseitiger Ernährung oder Überfütterung mit der Faktor-A-reichen Vollmilch schwerste Rachitis bei Kindern entstehen. Das ist für die Lehre vom Faktor-A-Stoffmangel, auch wenn, wie das *Mellanby* neuerdings tut, nur ein relativer Defekt ins Auge gefaßt wird, ein unlösbarer Widerspruch.

Zu ganz ähnlichen Schlußfolgerungen kamen *Noël Paton*, *Findlay* und *Watson*[1]) auf Grund experimenteller Untersuchungen an jungen Hunden, welche den Ergebnissen *Mellanbys* widersprechen. Sie konnten bei jungen Hunden mit einer Faktor-A-reichen Diät (reichlich Vollmilch) Rachitis erzeugen; andererseits gelang es ihnen, junge Hunde bei Faktor-A-armer

---

[1]) British medical Journal. 1918. II. 625 u. 1921. I. 594.

Diät rachitisfrei aufzuziehen (Magermilch und Brot), wenn sie frei gehalten waren.

Shipley, Mc Collum und Mitarbeiter konnten bei Ratten nur dann Rachitis hervorrufen, wenn das Angebot an Faktor A und Phosphor ungenügend war, nicht jedoch bei einem Mangel an Faktor A allein.

Da *Mellanbys* Rachitisdiät nicht als frei von Faktor A anzusehen war, so mußte es in der Tat von besonderem Interesse sein, Untersuchungen mit einer aus möglichst gereinigten Faktor-A-freien Nahrungstoffen zusammengesetzten Diät anzustellen. *Heß, Mc Cann* und *Pappenheimer* ernährten junge Ratten mit folgender Faktor-A-freier Diät:

Kasein (alkohol-ätherextrahiert)	21 %
Reisstärke	57 %
Salzmischung	5 %
Crisko (Faktor A freies Fett)	17 %
Hefeextrakt (Faktor B)	60 m/mg.

Nach zwei Monaten zeigten die Tiere Wachstumsstillstand, etwas später Gewichtsverlust und Xerophthalmie; vorzeitig trat der Tod ein.

Bei einer Dauer der Faktor-A-freien Ernährung von 82 bis 175 Tagen ergab sich bei den Versuchstieren sowohl röntgenologisch wie histopathologisch ein vollständiges Fehlen von Rachitis. Das Skelett war in jeder Hinsicht normal. Keine Deformation des Thorax, keine winklige Verbiegung der Knochenknorpelgrenzen, keine multiplen Infraktionen, wie sie sonst für die Rachitis der Ratten charakteristisch sind und bei richtiger Rachitisdiät schon nach 34—41 Tagen deutlich nachweisbar werden. Keine Biegsamkeit und Verkrümmung der Knochen. Keine Epiphysenverdickung. Die Knorpelwucherungszone zeigte in striktem Gegensatz zur Rachitis eine ausgesprochene Wachstumshemmung; sie erschien sehr schmal, oft nicht mehr als 2—3 Zellen hoch. Diese Zone war intensiv verkalkt. Die einzige pathologische Veränderung war der defekte Charakter der primären Spongiosa in der subchondralen Zone mit unregelmäßiger Anordnung der sonst parallel verlaufenden längsgestellten Knochensparren; jedoch fehlte Osteoid vollständig. Es zeigte sich ein gewisser Mangel an aktiver Osteogenese; aber in keinem Fall waren rachitische Veränderungen nachzuweisen.

Diese Befunde von *Heß* und seinen Mitarbeitern können

wir auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen. Wir verwandten die folgende vitaminfreie Testnahrung:

	Kasein		18 % + 5–20 % Speck		
	Weizenstärke		56 %		
	Agar		2,3 %		
	Rohrzucker		20 %		
	Salzmischung v. McCollum u. Davis		3,7 %		
NaCl	5,19	PO_4HK_2	28,62	Calc. lact. + 5 H_2O	39,00
$MgSO_4$	7,98	$(PO_4)_2CaH_4 + H_2O$	16,20	Ferr. citr.	3,54
PO_4NaH_2	10,41			Spuren Jod	

Die von *Wegelin* erhobenen histologischen Befunde ergaben ebenfalls das Fehlen jeglicher rachitischer Veränderungen. Ein Vergleich des histologischen Bildes[1]) der Knochenknorpelgrenze einer vitaminfrei ernährten Ratte mit der im Wachstum völlig gehemmten, höchstens fünf Zellen hohen Knorpelwucherungszone, dem gänzlichen Fehlen der bei Rachitis so auffallenden Knorpelquellung, der gut verkalkten provisorischen Verkalkungszone mit den in dieser Arbeit abgebildeten Verhältnissen bei der experimentellen Rattenrachitis zeigt den gewaltigen Unterschied auf das deutlichste.

Wengraf hat gegen die Heßschen Versuche eingewendet, die histologischen Bilder, die *Heß* nach so langer Versuchsdauer erhalten habe, entsprächen einem Abheilungsstadium der Rachitis, mit anderen Worten das zugehörige rachitische Stadium sei dem betreffenden Autor entgangen.

Dem muß jedoch nach unseren Beobachtungen entschieden widersprochen werden. In unseren Versuchen mit oben genannter vitaminfreier Diät haben wir das so prägnante Bild der Rattenrachitis in keinem Stadium des Versuches gesehen. Niemals traten z. B. die so deutlich erkennbaren Epiphysenverdikkungen der Vorderbeine, niemals die für die Rattenrachitis charakteristischen Lähmungserscheinungen in den hinteren Extremitäten auf.

Schon 1921 hat *Glanzmann* in einem Vortrag darauf hingewiesen, daß die Entstehung der Rachitis nicht an das Fehlen, sondern geradezu an das Vorhandensein des Wachstumsfaktors A in der Diät gebunden sei. Denn nach den experimentellen Erfahrungen führt der Mangel an Wachstumsfaktor A zu Wachstumsstillstand, und dieser übt eine hemmende Wirkung auf die Entstehung der Rachitis, dieser Krankheit des *wachsenden* Skelettes, aus.

[1]) Siehe Czerny-Festschrift, Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 25, S. 191.

Den Einwand *Mellanbys*, dem Faktor A komme mehr eine wachstumsregulierende als eine wachstumsfördernde Wirkung zu, können wir nicht gelten lassen. Allerdings läßt sich die Wirkung des Faktors A z. B. in Butter oder Lebertran nur bei gleichzeitiger Gegenwart des Faktors B erkennen. Dann gilt aber auch für den Wachstumsfaktor A, wie wir noch sehen werden, das Gesetz des Minimums, und das Wachstum folgt in gewissen Grenzen proportional der Erhöhung des Faktor-A-Gehalts in der Diät.

Unsere logischen Überlegungen sind durch die schönen klinischen Beobachtungen von *C. E. Bloch* in Kopenhagen seither bestätigt worden. Einmonatiges Fehlen von A-Stoff erzeugt bei Kindern eine konstitutionelle Krankheit, die von *Bloch* sogenannte Dystrophia alipogenetica. Sie äußert sich in Wachstumshemmung, herabgesetzter geistiger und körperlicher Vitalität und verminderter Widerstandfähigkeit gegenüber Infektionen. Spezifisch ist für diese Dystrophie eine besondere und eigenartige Augenerkrankung, die Xerophthalmie, wie sie besonders auch aus den Tierexperimenten bekannt ist.

Bloch sah in den Jahren 1912–1921 77 Fälle von Xerophthalmie bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu 10 Jahren. Von den 77 Kindern waren 65 3 Monate bis 3 Jahre alt, also im Rachitisalter. Die Beobachtungen wurden im Laufe der Wintermonate, zur Zeit der floriden Rachitis, gemacht. Nur in 12 Fällen fand *Bloch* Rachitis leichteren Grades vor, trotzdem die Kinder in geschlossenem Raum und im Lichtmangel des nordischen Winters, in ärmster Umgebung lebten. *Bloch* schreibt ausdrücklich, die Entwicklung der Rachitis sei ihm gleichsam angehalten erschienen, weil die durch den A-Stoffmangel ausgelöste Wachstumshemmung einigen rachitischen Knochenveränderungen entgegenwirke. In 13 Fällen fand sich eine Schwellung der chondrokostalen Epiphysenlinien, deren rachitische Natur nach *Bloch* jedoch in Ermangelung von Röntgenogrammen und histologischen Untersuchungen nicht sichersteht.

Die übrigen 40 Kinder waren vollständig rachitisfrei. Die statischen Funktionen waren recht gut. In 4 Fällen wurde auch durch die Sektion die Abwesenheit von Rachitis sichergestellt.

Diese sorgfältigen Beobachtungen *Blochs* sind außerordentlich bedeutsam und beweisend für die These, daß der Mangel an Wachstumsfaktor A als Ursache der Rachitis nicht in Betracht kommen könne.

Butterfett ist reich an Wachstumsfaktor A. Bei mehrwöchiger Behandlung rachitischer Kinder mit 2×15 g Sahne konnte *Bloch* keinen Einfluß auf die Rachitis feststellen; wohl aber beobachtete er deutliche Heilungsvorgänge bei Darreichung von nur 2×5 g Lebertran. Diese klinische Erfahrung spricht ebenfalls für die auf Grund von Tierexperimenten gewonnene Auffassung *Mc Collums, Simmonds, Beckers* und *Shipleys*, daß es einen akzessorischen Nährstoff gebe, der von dem Wachstumsfaktor A (der auch Xerophthalmie heilt) verschieden sei. Dieser antirachitische Stoff finde sich in der Butter nur sehr spärlich, während umgekehrt Lebertran sehr reich an dieser Substanz sei. *Bloch* macht auch darauf aufmerksam, daß der Lebertran eigentlich ein Organpräparat darstelle und auch andere wirksame Stoffe als den Faktor A enthalten müsse.

Experimentelle Rachitisdiät. Rachitische Stoffwechselstörung. Lebertranwirkung.

Die Wirkung des Lebertrans sowohl prophylaktisch wie kurativ wurde von *Mc Collum, Simmonds, Shipley* und *Park* bei der experimentellen Rachitis der Ratten studiert.

Auch *Mc Collum* und seine Mitarbeiter haben betont, daß Rachitis sich nur entwickelt, wenn das Wachstum der Ratten garantiert ist. Die von ihnen angegebenen Diätformen können deshalb nicht so arm an Wachstumsfaktor A gewesen sein, wie die Autoren früher geneigt waren anzunehmen. Denn um ein gutes Wachstum zu ermöglichen, ist die Faktor-A-Menge gar nicht so gering; jedenfalls ist sie größer als die zur Verhütung der Xerophthalmie erforderliche. Eine Diät, welche, wie wir sehen werden, der Forderung, gutes Wachstum zu gestatten, genügt, wurde von *Mc Collum* und seinen Mitarbeitern in folgender Weise angegeben und auch unseren Versuchen als Rachitis erzeugende Testnahrung zugrunde gelegt.

Ganze Weizenkörner	33 %
Ganze Maiskörner	33 %
Gelatine	15 %
Weizengluten	15 %
Na Cl	1 %
Calc. carbon.	3 %

100 g dieser Diät enthalten nach *Mc Collum:*

Ca = 1,221 g	normales Optimum	0.6 %
P = 0,3019 g	normales Minimum	0,4146 %

Das Gewichtsverhältnis Ca zu P beträgt 4,04 : 1.
Nach Atomgewicht Ca zu P beträgt 1 : 0,319.

Durch diese relativ phosphorarme Diät läßt sich bei einem erheblichen Überschuß an Kalk bei Ratten mit großer Regelmäßigkeit schwerste Rachitis im Experiment erzeugen.

Das Phosphordefizit ist jedenfalls nicht so groß, als daß der Organismus nicht zur Not mit einem solchen unterminimalen Angebot auskommen könnte. Das Wesentliche erblicken wir gerade im Kalküberschuß durch Zusatz von Kalziumkarbonat. Wir wissen nämlich aus Versuchen am Menschen, daß man durch Zusatz von $CaCO_3$ zu der animalischen Kost eine beträchtliche Steigerung der Phosphorausscheidung in den Fäzes erreichen und dem Organismus dadurch Phosphorsäure entziehen kann. So hat *v. Noorden* schon in der ersten Auflage seiner Pathologie des Stoffwechsels (1893) auf Grund einiger älterer Befunde und neuerer eigener Versuche festgestellt, daß das Kalzium, besonders in Form der schwerlöslichen Verbindungen, wie Ca-Karbonat, Phosphorsäure im Darm festhält, und daß man mittels kohlensauren Kalkes die Phosphorsäure des Harns stark vermindern kann. Da eine Steigerung der Phosphorausscheidung im Darm auch dann beobachtet wird, wenn die Kost reichlich Kuhmilch enthält, so glauben *Czerny* und *Keller*, daß auch bei der Milch der $CaCO_3$-Gehalt die Ursache sei. Jedenfalls ist die Kuhmilch ein sehr kalkreiches Nahrungsmittel; sie enthält mehr Ca als das Kalkwasser der Pharmakopoë und mehr als viermal so viel wie die Frauenmilch. Dieser hohe Kalkgehalt ist imstande, dem Körper Phosphorsäure zu entziehen, und wir verstehen, weshalb bei künstlicher Ernährung mit Kuhmilch Rachitis so viel häufiger zustandekommt als beim Brustkind.

Gerade die neueren Forschungen legen nämlich für die Entstehung der Rachitis ein weit größeres Gewicht auf eine primäre Störung des Phosphorstoffwechsels, während man bis jetzt den Ca-Stoffwechsel zu einseitig in den Vordergrund geschoben hat. Sie bestätigen somit die Angaben *Schabads*, welcher in Stoffwechselversuchen bei Rachitis das Phosphordefizit größer fand als das entsprechende Kalziumdefizit.

Zu dieser Einschätzung mußte man gelangen, weil man bei der Rachitis, sowohl bei Kindern wie im Tierexperiment, charakteristische Abweichungen der anorganischen Blutchemie von der Norm feststellen konnte. Diese bestanden darin, daß man im Stadium der floriden Rachitis nur eine geringe Erniedrigung des Gesamtserumkalkes und eine im Verhältnis weit stärkere Abnahme des Serumphosphors fand (*György*).

Das Verdienst, diese für die ganze Lehre der Rachitis außerordentlich bedeutungsvolle Tatsache festgestellt zu haben, gebührt *Howland, Marriot, Kramer* und *György*. *Howland* und *Marriot* haben eine lange Reihe von Untersuchungen des Serums rachitischer und nichtrachitischer Kinder veröffentlicht, welche keine deutliche Verminderung des Ca-Gehalts bei Rachitis zeigen. *Howland* und *Kramer* wiesen eine ausgesprochene Verminderung der anorganischen Phosphate im Serum rachitischer Kinder nach. Die Blutkalkwerte waren schwankend und zeigten im Gegensatz zu den Phosphaten nur eine leichte Neigung zur Erniedrigung. In *Györgys* Untersuchungen betrug der Ca-Wert bei Rachitischen im Mittel 8,5 mmg % statt normal bei Säuglingen 10,1 mmg %, bei Erwachsenen 9,4 mmg %. Dagegen fanden *György* und *Freudenberg* bei Rachitis einen Wert von 2,4 mmg % anorganischen Serumphosphor statt normal 5,2 mmg %, ein Wert, der sich sehr gut mit dem von den amerikanischen Autoren gefundenen von 5,4 mmg % deckt.

Die Tatsache, daß im Blutplasma normalerweise fast doppelt so viel Ca vorhanden ist wie Phosphor ($CaO = 14$ mmg %, $P_2O_5 = 7,5$ mmg %), führten nun *Noël Paton* zu der Ansicht, daß Kalzium und Phosphorsäure auf völlig getrennten Wegen zu den Knochen gelangen und erst dort mit der Ossifikation in Beziehung treten. Zur Stütze dieser Anschauung führt er des ferneren an, daß der Kalk für die Knochen des Hühnchens aus dem Ca-Karbonat der Eischale stamme, während die Phosphorsäure aus dem Eidotterlezithin geliefert wird. *Haines* habe den Reichtum P-haltiger Fette in der Leber des Hühnchens, in Form isotroper Tröpfchen, während der ersten zwei Wochen beschrieben und finde, daß in der dritten Woche anisotrope Tröpfchen von Cholesterolestern der Fettsäuren ihren Platz einnehmen. Das Lezithin wurde gespalten. An Stelle des Glyzerophosphates oder einer anderen Verbindung, die an der Ossifikation sich beteilige, trete Cholesterol in Esterkombination mit den Fettsäuren.

Für die Annahme, daß die Verbindung von Kalzium und Phosphorsäure erst erfolge, wenn der Knochen erreicht sei, spreche auch die Tatsache, auf die *Freudenberg* und *György* ebenfalls hingewiesen haben, daß Ca und Phosphorsäure sich auch bei anderweitigen Verkalkungsprozessen im Körper in gleichen Verhältnissen binden wie im Knochen. So finde sich z. B. beim Atherom zunächst beträchtlich Lezithin, Cholesterol

und Fettsäuren. Tritt Verkalkung ein, so vermindert sich das Lezithin, indem die Phosphorsäure austritt und mit dem Ca verbindet, während sich andererseits Cholesterolester der Fettsäuren bilden.

So kommt *Noël Paton* dazu, dem Lezithin als Phosphorsäureüberträger eine sehr wichtige Rolle bei der Ossifikation zuzuschreiben. Er kann zur Stütze seiner Anschauungen darauf hinweisen, daß die Phosphate der Knochen beim Hühnchen und beim Salm aus dem Lezithin des Eidotters stammen; ferner ist bekannt, daß im Knochenmark reichlich Lezithin vorhanden ist, und zwar um so mehr, je jünger die Tiere sind. Mit fortschreitendem Wachstum vermindert sich die Lezithinreserve im Knochenmrk.

Wir wissen, daß der Organismus Lezithin selber zu synthetisieren vermag. Als Ort dieser Synthese müssen wir wahrscheinlich schon die Darmwand ansehen, während im Hunger Lezithin in großer Menge in der Leber gespeichert wird, und damit auch die Phosphorsäure.

Für die Synthese des Lezithins braucht der Organismus:

1. Glyzerol;
2. Fettsäureradikale;
3. Phosphorsäure;
4. Cholin.

Ganz besonders interessieren uns die Fettsäureradikale; Fettsäuren verschiedenster Art, gesättigte und ungesättigte in wechselnden Kombinationen, können hier für die Synthese des Lezithins in Betracht kommen. Nun bestehen eigentümliche Beziehungen der Fette zum Phosphorstoffwechsel. Während ein Überschuß an Kalk zu vermehrter Phosphorsäureausscheidung im Darm führt, beobachten wir die umgekehrte Wirkung, also eine Verminderung, unter dem Einfluß der Fette. Die Fette sind imstande, die Phosphorsäureresorption zu verbessern. Es liegt nahe, anzunehmen, daß dies dadurch geschieht, daß sich phosphorsäurehaltige Lezithine bilden. Damit kämen wir zu einer verhältnismäßig einfachen Erklärung des antirachitischen Einflusses gewisser Fette. Wir brauchen bloß anzunehmen, daß sich nicht alle beliebigen Fettsäureradikale gleich gut für die Synthese derjenigen Lezithide eignen, die der Organismus für die Knochenbildung braucht, um die Verschiedenheit in der Wirkung der einzelnen Fettarten zu erklären, ohne daß wir gezwungen sind, besondere fettlösliche Vitamine anzunehmen.

Es ist klar, daß die Lezithinbildung behindert werden muß, wenn dem Organismus zu wenig Phosphorsäure zur Synthese zur Verfügung steht. Aber ganz abgesehen von der Wichtigkeit der Phosphorlezithide für den Aufbau der Knochen müssen sich wegen der großen Wichtigkeit der Phosphorverbindungen für das Leben des gesamten Organismus aus einem Phosphormangel schwerstwiegende Folgen ergeben.

In der Pflanzenphysiologie hat sich, wie schon seit langem sehr gewürdigt wird, gezeigt, daß Zellen zwar ohne P-Zufuhr leben und sowohl Stärke und Eiweiß bilden können, daß aber für die Ernährung der Zellkerne und damit für Wachstum und Teilung der Zellen Phosphorzufuhr unentbehrlich ist. Auch für den tierischen Organismus ist ohne Phosphorzufuhr eine Erhaltung des Lebens unmöglich. (Siehe *Czerny* und *Keller*, Des Kindes Ernährung usw. II. Bd. S. 692.)

Die Phosphorsäure im besonderen spielt eine wichtige Rolle bei der Gärung wie bei der Atmung. Bei beiden tritt sie intermediär gleichsam als Katalysator auf. Das Koferment von Atmung und Gärung ist wesensgleich und wechselseitig ersetzbar. Bei einem Mangel an Phosphorsäure müssen somit auch die Vorgänge der Zellatmung leiden. Die Folge wird eine Azidose sein, wie sie *Freudenberg* und *György* und unabhängig von ihnen *Hodgson* nachgewiesen haben. Untersuchung des Blutes hat zwar bei Rachitis keine Abweichung der H-Ionenkonzentration ergeben, doch wohl nur deshalb, weil die Abweichung so gering ist, daß sie durch unsere physikalisch-chemische Methode nicht nachweisbar ist. Man muß sie infolgedessen auf indirektem Wege aus der Erniedrigung der Alkalireserve des Organismus erschließen, welche sich in Veränderungen der Atmung und der veränderten Ausscheidung von Säure, Alkali und Ammoniak durch die Nieren äußert.

Ist zuviel Säure im Blut, so muß mehr CO_2 durch die Lungen ausgeschieden werden, was sich in einer Hyperpnoë kundtut. *Engel* hat neulich in Deutschland Fälle von Rachitis bei Kindern beschrieben, welche dauernd dyspnoisch sind und unter den Erscheinungen akuten Lufthungers sterben.

Bei schwerer experimenteller Rachitis der Ratten haben wir die gleiche auffallende Hyperpnoë in den Spätstadien der Erkrankung beobachtet. Der Exitus erfolgt, nachdem Erscheinungen der großen Atmung vorangegangen sind.

Im Urin hat man bei rachitischen Kindern eine vermehrte Ausscheidung von Phosphaten, und zwar mehr Mono- als Di-

phosphaten, gefunden. Die vermehrte Ausscheidung der sauren Phosphate erfolgt, um das Blutgleichgewicht der Ionen herzustellen.

Hodgson untersuchte den Urin einer Reihe rachitischer und nichtrachitischer Kinder auf die Alkalireserve, indem er die Menge von Na-Bikarbonat bestimmte, welche nötig war, um die saure Reaktion des Urins in eine alkalische zu verwandeln. Bei florider Rachitis fand er den Harn immer noch sauer, trotzdem er über 20 „grains" = 1,2 g den Kindern verabreicht hatte, während bei normalen 5—10 „grains" = 0,3—0,6 g Na-Bikarbonat zur Alkalisierung des Urins ausreichten.

Ketose (Azetonausscheidung), welche besonders die diabetische Azidose begleitet, war bei Rachitis meist nicht nachweisbar.

Wir wissen, daß eine Steigerung der Oxydationsprozesse dem Wachstum vorausgeht. Eine Beeinträchtigung der Zellatmung muß deshalb schließlich auch zu Wachstumshemmung führen.

Eine ganz besondere Bedeutung haben die Phosphate ferner für den Aufbau des Betriebsstoffes der Muskeltätigkeit, des Laktazidogens (= Hexosediphosphorsäure). Bei der Muskeltätigkeit entsteht sowohl Milchsäure als Phosphorsäure. Bei der oxydativen Erholungspause tritt eine erneute Synthese des Laktazidogens aus den Spaltprodukten auf. Mangel an Phosphaten äußert sich in der lähmungsartigen Schwäche der rachitischen Muskulatur. Phosphorarm ernährte Tiere bekommen, wie wir auch bei den Ratten beobachtet haben, schwere Lähmungen.

Es ist anzunehmen, daß auch die größte Stoffwechseldrüse des Organismus, die Leber, durch den rachitischen Krankheitsprozeß in Mitleidenschaft gezogen wird. Wir wissen darüber noch heute nichts. Auf eine Schädigung der Leber könnte die hohe Ammoniakausscheidung hinweisen; denn *Hodgson* hat gezeigt, daß dieselbe hoch bleibt, auch wenn der Urin durch Na-Bikarbonatzufuhr alkalisch gemacht wird. Somit kann die erhöhte Ammoniakausscheidung nicht nur von der Azidose abhängig sein. Für eine pathogenetische Bedeutung einer Störung der Lebertätigkeit bei der Rachitis spricht auch die prophylaktische und heilende Wirkung des aus Fischlebern gewonnenen Trans.

Mc Collum und seine Mitarbeiter haben gezeigt, wie wir bestätigen werden, daß Lebertran an und für sich, das heißt

ohne Phosphorzusatz, in der kleinen Dose von 2% obiger Rachitisdiät die Entwicklung der experimentellen Rattenrachitis hintanzuhalten vermag. Bekanntlich hat *Kassowitz* dem Lebertran an und für sich keine spezifische antirachitische Wirkung zugeschrieben und ihn lediglich als ein geeignetes Lösungsmittel für den als antirachitisch wirksam angesehenen molekularen Phosphor verwendet. Die Stoffwechselversuche von *Schabad*, *Schloß* und *Frank* haben jedoch bereits sichergestellt, daß der Lebertran an und für sich antirachitisch wirkt, der Phosphorzusatz somit entbehrlich ist.

Die Wirkung des Lebertrans kann auch nicht auf seinen natürlichen Gehalt an Phosphor zurückgeführt werden. Das ergibt sich unzweideutig aus der Betrachtung der quantitativen Verhältnisse bei der *Mc Collum*schen Versuchsanordnung. Es besteht nach diesem Autor ein Defizit von mindestens 0,1127 Phosphor pro 100 g der Nahrungsmischung. Der Lebertran enthält nach den älteren Analysen *de Yonghs* ca. 0,05% P_2O_5 oder ca. 0,0385% Phosphor. In 2 g Lebertran, die 98 g der Nahrungsmischung zugesetzt werden, sind somit nur 7 dmmg Phosphor enthalten, während das Defizit ca. 113 mmg ausmacht. Es handelt sich somit um Dosen, welche weder Aufgabe noch Fähigkeit haben, den Phosphorgehalt des Körpers unmittelbar zu erhöhen.

Noch erheblich kleiner erscheint der Phosphorgehalt des Trans, wenn wir die Angaben *Iscovescos* zugrunde legen. 1000 g Lebertran enthalten nach Iscovesco 0,02 g eines Lezithids, das den wirksamen Bestandteil darstelle und fast den gesamten Phosphor des Lebertrans enthalte. Nun ist in diesem Lezithid 4% Phosphor. Das macht für 2 g Lebertran einen wirksamen Phosphorgehalt von 1—2 Millionstel Gramm!

Es besteht somit die merkwürdige Tatsache, daß 1 g Lebertran 0,0563 g Phosphor des Nahrungsdefizits äquivalent sind, obschon diese Menge erst in mindestens 100 g Lebertran enthalten wäre. Es verhält sich ganz ähnlich wie mit dem Sonnenlicht. *Heß* konnte die Wirkung des Sonnenlichtes ebenfalls in P-Äquivalenzen ausdrücken, obschon dem Organismus durch die Bestrahlung natürlich kein Plus an Phosphor zugeführt wird. Die Wirkung des Sonnenlichtes wie des Lebertrans muß somit eine indirekte sein. Interessant ist, daß beide in gleicher Weise zu einer Erhöhung des Phosphatspiegels im Blute führen. Bei der experimentellen Rattenrachitis läßt sich auch durch Hebung des Phosphordefizits unter entsprechender Beigabe anorgani-

scher Phosphate das gleiche erreichen. Die Rachitis wird verhütet oder geheilt.

Die prophylaktische Wirkung kleiner Lebertrangaben.

Wir ernährten 4 junge Ratten mit einem anfänglichen Durchschnittsgewicht von 48 g mit der oben erwähnten Rachitisdiät und fügten 2 % Lebertran (ohne Phosphorzusatz) bei.

Die Wachstumskurve verläuft zunächst ziemlich parallel mit derjenigen einer Gruppe von 8 Ratten mit ungefähr gleichem Ausgangsgewicht (47 g), die nur Rachitisdiät ohne Lebertran erhielten. Vom 45. Tage an kreuzen sich die beiden Kurven, indem die Lebertrantiere die rachitischen Ratten im

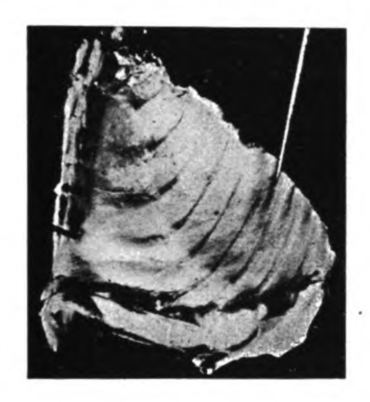


Fig. 1.

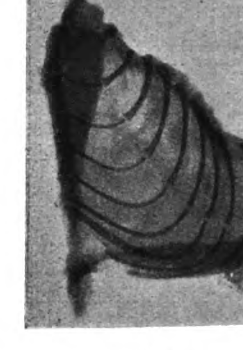


Fig. 2.

Wachstum deutlich überflügeln. Nach 95 Tagen erreicht ihre Kurve diejenige eines Wurfes von 6 Ratten auf reiner Rachitisdiät mit einem Ausgangsgewicht von durchschnittlich 76 g. (Siehe Kurven, Fig. 1, S. 129.)

Bei der Autopsie der durch Chloroformnarkose getöteten Ratten zeigen die Knochen der Lebertrantiere ein normales Verhalten. Sie sind spröde und nicht schneidbar. Die Rippen erscheinen schön grazil, ohne Infraktionen und insbesondere ohne Rosenkranz. Der Thorax ist nicht deformiert. Die Knorpel-Knochengrenze ist scharf und geradlinig. (Siehe Photographie, Fig. 1.)

Dem entspricht auch die Radiographie. Wir sehen die grazilen scharf konturierten knöchernen Rippen, die mit einer geradlinigen deutlich erkennbaren Verkalkungszone an den Rippenknorpel angrenzen, der bei Ratten wie auch bei Meerschweinchen im Zentrum verkalkt ist, im Gegensatz zum

menschlichen Rippenknorpel. Auch diese zentrale Verkalkung im Rippenknorpel tritt im Röntgen scharf und deutlich hervor. Es fehlt jede Spur von Rosenkranz an den Rippen. (Fig. 2.)

Herr Professor *Wegelin* war so liebenswürdig, die histologischen Präparate durchzusehen. Er konnte ebenfalls das vollständige Fehlen von Frakturen und den scharfen geradlinigen Verlauf der Knorpel-Knochengrenze feststellen.

Wir sehen im Präparat zum Beispiel der Knorpel-Knochengrenze der Rippen die folgenden Zonen: Abbildung: Tafel I, Fig. 1.

1. Zone des ruhenden Knorpels mit der oben erwähnten zentralen Verkalkung;

2. Knorpelwucherungszone: Die in der Knorpelkapsel eingeschlossenen Zellen beginnen sich zu vermehren. Statt 2—4 Zellen bemerken wir in einer Kapsel 5—15 Zellen. Dabei werden die Zellen abgeplattet, oft halbmondförmig, mit der Konkavität gegen die Diaphyse zu gerichtet. Die Kerne sind dunkel gefärbt, ab und zu pyknotisch und häufig exzentrisch gelegen. Die Matrix zwischen den Zellen ist reichlich;

3. Knorpelsäulenzone: Die Knorpelzellen ordnen sich zu 2—3 Zellen breiten Säulen an. Wir unterscheiden dabei zweckmäßig drei Regionen der Knorpelzellsäule:

a) Wachstumsregion: Gegen die Diaphyse zu werden die Zellen immer größer; ursprünglich plattgedrückt, nehmen sie mehr kubische oder rundliche Formen an. Die Kerne werden eben halbmond- und bläschenförmig. Indem die Säulen eng aneinanderstoßen, wird die Matrix oder Knorpelgrundsubstanz spärlicher. Diese Region ist höchstens etwa 20 Zellen hoch;

b) Region der „Knorpelzellriesen": Die Knorpelzellen haben ihre maximale Größe erreicht. Sie erscheinen wie gebläht. Das Zytoplasma ist blasig und sehr blaß; die Begrenzung zart. Auch die Kerne erscheinen blaß, bläschenförmig, mehr und mehr homogen. Diese Schicht der Knorpelzellriesen Heubners ist höchstens 5—6 Zellen hoch;

c) Region der provisorischen Verkalkung: Je einer Knorpelzellsäule mit den diaphysenwärts sich aufblähenden Knorpelzellriesen kommt in scharfer gerader Linie ein primärer Markraum entgegen. Kapillaren sprossen aus, durchbrechen die Kapsel der distalsten Knorpelzellriesen, wobei es häufig zu sogenannten Kapselhämatomen kommt. Die Knorpelzellriesen verschwinden; sie werden von den Kapillaren gleichsam aufgefressen, und an ihrer Stelle sieht man häufig rote Blutkörperchen den Kapselraum füllen. Erst nachdem dies geschehen, verkalkt die Knorpelgrundsubstanz. In der leeren verkalkten Knorpelwabe sitzt, um uns der anschaulichen Ausdrucksweise Heubners zu bedienen, wie ein Zapfen der vorgeschriebene Markraum mit seinen Blutgefäßen, und nun beginnen die Osteoblasten den Hohlzylinder mit osteoider Substanz auszumauern, die alsbald verknöchert. Indem nun das verkalkte und durch mannigfache schmale Querleisten gekennzeichnete Gehäuse der früheren Knorpelzellriesen stellenweise angenagt und resorbiert wird, entwickelt sich das durchbrochene Gitterwerk der primären Knochenspongiosa. Ungewöhnlich breite osteoide Säume an der Kortikalis und um die Knochenbälkchen (in der Norm ist das sog. physiologische Osteoid nur sehr schmal) erinnern an den Rippen einzig daran, daß die Ratten mit einer Rachitisdiät gefüttert waren.

Tafel I.

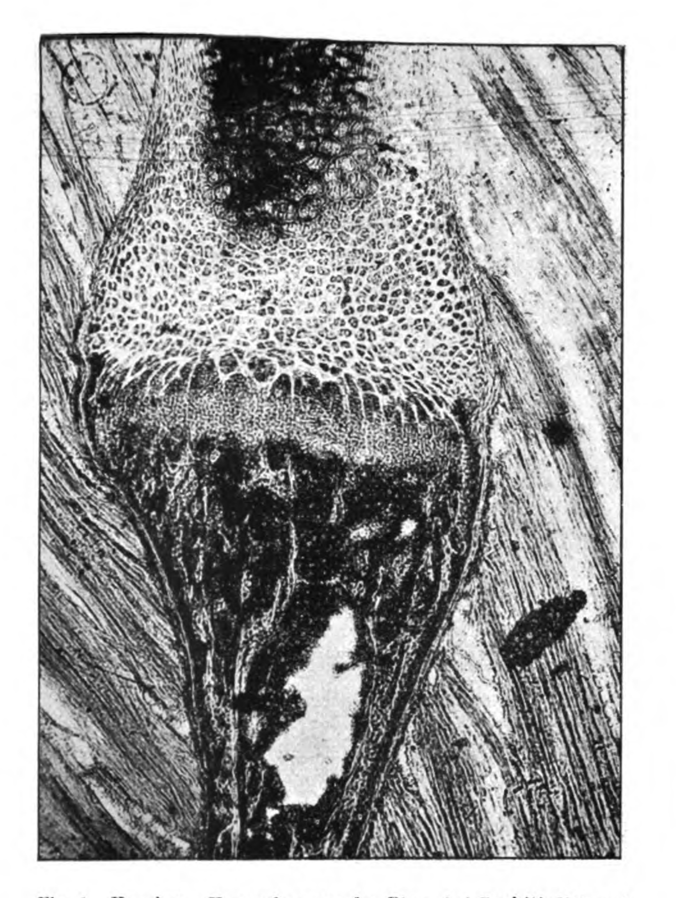


Fig. 1. Knochen. Knorpelgrenze der Rippe bei Rachitisdiät und 2% Lebertran (keine Rachitis).



Fig. 2. Knochen. Knorpelgrenze der Rippe bei Rachitisdiät ohne Lebertran. Rachitische Metaphyse.



Im Kniegelenk sind auch die Osteoidsäume rasch und gut verkalkt. Auch hier ist die Grenze des Epiphysenknorpels gegen die Diaphyse ganz regelmäßig und scharf.

Im Schädeldach kein Osteoid.

Wir können somit die Tatsache feststellen, daß 2% Lebertran imstande sind, die Entstehung der Rachitis bei einer Diät zu verhüten, welche sonst regelmäßig bei Ratten schwere Rachitis erzeugt. Als charakteristisch für die Lebertranwirkung müssen wir schon hier den normalen Ablauf der Einschmelzungsvorgänge der Knorpelzellriesen durch die vordringenden Markkapillaren beachten, Vorgänge, an welche sich dann erst die Verkalkung anschließt.

Die experimentelle Rachitis der Ratten.

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei derselben Rachitisdiät ohne Lebertranbeigabe.

Bevor wir zur Schilderung der experimentellen Rattenrachitis übergehen, wollen wir dem gegenseitigen Verhalten von *Wachstum und Rachitis* eine kurze Betrachtung widmen.

Rößle hat in seinem schönen Vortrag über Wachstumspathologie im Kindesalter gesagt: „An sich liegt nach unseren mikroskopischen Kenntnissen bei der Rachitis kein Prozeß vor, der die für das Längen- und Dickenwachstum in Betracht kommenden Vorgänge an den Epiphysenfugen und am Periost verringerte, wenn man von der gewissen histologischen Unordnung durch die Abweichung von den natürlichen Wachstumsrichtungen absieht.“ *Rößle* zieht dabei eine Parallele mit der Möller-Barlowschen Krankheit, von der auch niemand behaupte, daß sie die Wachstumstriebe hindere, sich auszuwirken. Dies widerspricht jedoch der Erfahrung, daß Rachitiker im Wachstum manchmal dauernd zurückbleiben können. Der sehr geschätzte schweizerische Rachitisforscher *Wieland* teilt im „Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kindesalters“ von *Schwalbe* und *Brüning* die Rachitisfolgen ein in Veränderungen des rachitischen Skelettes durch Wachstumseinbuße und in Veränderungen durch mechanische Störungen. *Wieland* bildet eine instruktive Beobachtung eines 5jährigen rachitischen Knaben ohne Deformitäten ab, aber mit einem Wachstumsausfall von zwei Jahren (Körperlänge 80 cm). Auch *Breus* und *Kolisko, Erdheim, von Recklinghausen* halten an einer reinen rachitischen Wachstumshemmung fest. Diese Wachstumshemmung ist für die Frage der Ätiologie von Bedeutung, da ja

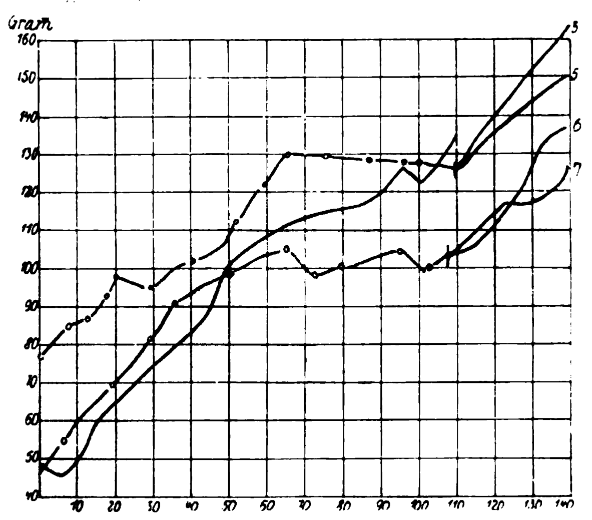
viele den Wachstumsfaktor A mit dem antirachitischen Faktor identifizieren. *Rößle* hält in den genannten Fällen die rachitische Wachstumshemmung nur für eine mittelbare, durch schwere Komplikationen, durch Beeinträchtigung der wachstumsfördernden Funktion der Lungen und Muskeln bedingte Erscheinung.

Czerny dagegen meint, daß die Rachitis an und für sich das Wachstum retardiere. Eine gesteigerte Knorpelproduktion an den Epiphysen müßte zu einer raschen Längenzunahme der Knochen führen; in Wirklichkeit ist jedoch das Längenwachstum der Knochen bei progressiver Rachitis gehemmt. Er weist dabei daraufhin, daß der Thorax zur Zeit des Bestandes einer floriden Rachitis im Wachstum zurückbleibe, was sich durch den absolut zu kleinen Thoraxumfang verrate. Für die Thoraxrachitis lasse sich somit die These nicht aufrechterhalten, daß das Auftreten ihrer Symptome an die Phase raschen Wachstums geknüpft sei.

Betrachten wir nun die Wachstumskurven bei experimenteller Rachitis der Ratten, so sehen wir das Durchschnittsgewicht zweier Würfe (6 Ratten) von 46 g und 76 g (8 Ratten) bis etwa zum 45.—60 Tage annähernd normal zunehmen. Noch in der Phase des raschen Wachstums, schon nach 28—42 Tagen sehen wir jedoch deutlichste rachitische Veränderungen erscheinen z. B. an den Vorderextremitäten deutliche Verkrümmungen und Verdickungen der distalen Vorderbeinepiphysen (siehe Photographie). Erst nachdem das Krankheitsbild der Rachitis sich bereits zur vollen Höhe entwickelt hat, kommt es schließlich zu vollständiger Wachstumshemmung. Das Gewicht bleibt stehen, und auch das Längenwachstum wird eingestellt, so daß die rachitischen Ratten an Größe hinter gleichaltrigen Tieren bedeutend zurückbleiben. Gehen die Ratten spontan unter den Erscheinungen des Lufthungers zugrunde, so sinkt einige Tage ante exitum das Gewicht rasch ab.

Wengraf hat geprüft, ob bei Kindern mit Rachitis und Wachstumshemmung die letztere durch Fütterung mit dem A-Vitamin beseitigt wird, was für die A-Vitaminose-Ätiologie von Bedeutung erschien. In seinen Versuchen war das in der Tat der Fall. Bei den Ratten haben wir diesem Punkte besondere Beachtung geschenkt, indem wir im kurativen Experiment den Verlauf der Gewichtskurve studierten. Diese Kurve begann sofort anzusteigen, wenn die Rattenrachitis mit unverändertem Lebertran behandelt wurde (am besten). Die rachitische Wachs-

tumshemmung wurde jedoch auch durch den oxydierten und verseiften Lebertran und, was besonders interessant ist, auch durch den gehärteten Lebertran gehoben, trotzdem wir beweisen konnten, daß in letzterem das Wachstumsvitamin vollständig zerstört war. Die rachitische Wachstumshemmung kann somit nicht auf den Ausfall des Wachstumfaktors A zurückgeführt und durch Wiederzufuhr desselben geheilt werden. Der Wiedereintritt des Wachstums ist demnach wahrscheinlich auf das „anorganische Wachstumshormon“ *Györgys*, auf



Kurve 1. Gewichtswachstum bei experimenteller Rachitis der Ratten.
—— Rachitisdiät + 2% Lebertran,
—•— Rachitisdiät ohne Lebertran,
3. unveränderter Lebertran, }
5. gehärteter " } Behandlung
6. oxydierter " }
7. Lebertranfettsäuren.

die Phosphate zurückzuführen, deren Spiegel im Blut unter der Einwirkung des Lebertrans wieder ansteigt.

Wir kommen bei der experimentellen Rachitis der Ratten somit zum Schluß, daß ihre Entstehung zeitlich an die Phase raschen Wachstums gebunden ist. Die bald eintretende Rosenkranzbildung und Deformierung der Rippen läßt diese Phase an den Rippen nicht recht zur Erscheinung kommen. Hat die Rachitis ihre volle Ausbildung bereits erreicht, so führt sie zu einer vollständigen Hemmung sowohl des Gewichts wie auch des Längenwachstums. Die Betrachtung der Histologie des rachitischen Knochens wird uns im Gegensatz zu *Rößle* doch einen gewissen Einblick in die Entstehung der rachitischen Wachstumshemmung ermöglichen.

Auch bei der experimentellen Rachitis der Ratten bestehen bemerkenswerte *diskorrelative Wachstumsstörungen.* Als solche müssen wir die Begünstigung des Knorpel- und organischen Knochenwachstums (Überproduktion von Osteoid) ansehen. Diese ist auf eine eigenartige Veränderung im Mineralstoffgehalt, eine Transmineralisation, zurückzuführen. Na, Cl, Magnesium werden übermäßig eingelagert, während Ca, P und CO_2 für die Ossifikation nicht in richtigen Verhältnissen zur Verfügung stehen. Die Folge ist nach *Krasnogorski* und *Czerny* ein vermehrter Quellungszustand des Knorpels (vermehrter Wassergehalt im rachitischen Knochen). Für das eigentümliche Verhalten des Magnesiums im rachitischen Knochen gibt vielleicht die Tatsache einen gewissen Fingerzeig, daß Na und Mg fast das gleiche Verbindungsgewicht haben, während das Verbindungsgewicht des Ca fast doppelt so groß ist.

Auf eine andere sehr interessante diskorrelative Wachstumsstörung hat *Czerny* bei der Rachitis der Kinder besonderen Nachdruck gelegt, auf das Mißverhältnis von rachitischem Schädel und dem Thorax. Der rachitische Schädel ist nach *Czerny* groß infolge der starken Volumzunahme des Gehirns, der rachitische Thorax klein, weil die Thoraxorgane, insbesondere die Lungen, im Wachstum zurückbleiben. *Hochsinger* dagegen sieht im Gegensatz zu *Czerny* in dem raschen Wachstum des Gehirns einen Wegfall einer normalen Wachstumshemmung infolge der Weichheit des Hirnschädels; die Rippenrachitis dagegen wirke hemmend auf den Brustkorb und die Lungen und steigere durch die Flankeneinziehung noch die von Haus aus gegebene Verengerung des Brustraumes.

Wie gestalten sich nun diese Verhältnisse bei der Rattenrachitis? Auch hier beobachten wir ein starkes Wachstum des Gehirnschädels mit deutlicher Vorwölbung der Stirngegend, obschon eigentliche Kraniotabes und Erweiterung der großen Fontanelle wie bei der menschlichen Rachitis fehlt. Der Gesichtsschädel dagegen bleibt im Wachstum zurück, so daß die charakteristische spitze Rattenschnauze nicht zur Ausbildung kommt.

Bei der Autopsie rachitischer Ratten imponiert das Gehirn durch seine besondere Größe. Die Lungen dagegen sind ganz ungewöhnlich klein und verkümmert. Bemerkenswert ist nun der Umstand, daß schon eine relativ kurzdauernde Lebertranbehandlung imstande ist, das Mißverhältnis von Gehirn-

und Lungenwachstum auszugleichen und der Norm anzunähern. Folgende Zahlen mögen als Beleg angeführt werden:

	Gewicht	Lunge	Gehirn
Nicht rachitische Ratte (prophyl. Lebertran)	140 g	0,78 g	1,37 g
Rachitische Ratte	115 g	0,70 g	1,6 g
Rach. Ratte, mit Lebertran behandelt (4 W.)	122 g	0,87 g	1,44 g

Wir sehen somit unter dem Einfluß des Lebertrans bei der rachitischen Ratte ein rasches Wachstum der Lunge einsetzen. Nun hat *Iscovesco* in interessanten Versuchen an nichtrachitischen Kaninchen nachgewiesen, daß ein Lezithid aus Lebertran (Monoaminophosphatid), aber auch Lezithide aus Lebern von Pferden und Rindern bei subkutaner Injektion sowohl einen allgemein wachstumfördernden Einfluß haben als auch im besonderen in leichter Art das Wachstum von Leber und Milz, ganz auffallend aber das Wachstum der Lungen stimulieren, während Nebennieren, Herz, Genitalorgane, Schilddrüse nicht beeinflußt werden. Der Lebertran entzieht beim Verlassen der Leber somit ein Lezithid, das man nach *Iscovesco* in beliebigen Lebern finden und isolieren kann. Das spricht für ein spezifisches, auf ein Einzelgewebe, hier das Lungengewebe, abgestimmtes Hormon der Leber, das auch im Lebertran enthalten ist. Es verhält sich ähnlich wie mit dem von *Seitz*, *Wintz* und *Fingerhut* aus dem Corpus luteum isolierten Lezithalbumin (Lipamin), welches bei fortgesetzter Einspritzung bei Kaninchen eine Vergrößerung von Ovarien und Uterus zur Folge hat, eine Tatsache, die von *Iscovesco* ebenfalls festgestellt wurde. Wir können somit wahrscheinlich mit *Czerny* die Hemmung des Lungenwachstums bei der Rachitis als eine primäre ansehen und auf den Ausfall eines Leberhormons, welches das Lungenwachstum stimuliert, zurückführen. Daß es sich dabei anscheinend um ein Lezithid der Leber handelt, kann zur Stütze der Auffassung *Noël Patons* von der pathogenetischen Bedeutung einer Störung des Lezithinstoffwechsels in der Leber bei der Rachitis dienen.

Klinisches Bild der experimentellen Rachitis.

Schon nach ungefähr vierwöchiger Fütterung der Ratten mit der *Mc Collum*schen Rachitisdiät zeigen sich deutlich wahrnehmbare Verdickungen der distalen Epiphysen der Vorderbeine, welche zudem mehr und mehr die Form von O-Beinen annehmen. (Fig. 3.) Auf die Veränderungen der Kopffiguration haben wir bereits hingewiesen. Manchmal schleichend,

manchmal ziemlich plötzlich tritt Muskelschwäche in den hinteren Extremitäten auf, so daß die Tiere einen eigentümlich von Seite zu Seite schwankenden und watschelnden Gang bekommen. Die Muskelschwäche steigert sich rasch zu eigentlichen Lähmungen, die bei längerem Bestand zu erheblicher Muskelatrophie führen. Die Lähmung ist meist rechts stärker ausgesprochen als links. Die Hinterbeine erscheinen stark deformiert; das Fußgelenk steht meist in extremer Varusstellung, indem die Tiere sich fast mit der Innenfläche des Unterschenkels auf den Boden aufstützen. Die Zehen sind ganz bewegungslos. Diese eigentümlichen Lähmungen erinnern an die von *Hart*, *Mc Collum* und *Fuller* bei Schweinen nach phosphor-



Fig. 3.



Fig. 4.

armer Ernährung beobachteten Paralysen. Unter Lebertranzusatz heilen die Lähmungen langsam. Eine Analogie zu der überraschend schnellen Heilung der Lähmungen bei experimenteller Beriberi besteht somit durchaus nicht.

Tritt der Exitus der Versuchstiere spontan ein, so sind neben dem Gewichtsabfall die rasch einsetzenden Lähmungen die Vorboten. Terminal besteht die bereits erwähnte auffallend beschleunigte und große Atmung. Wir sahen Ratten an unkomplizierter Rachitis nach einer Versuchsdauer von 42 bis 45 Tagen sterben.

Pathologische Anatomie: Bei der Autopsie erweist sich der Körper der Versuchstiere klein und oft extrem abgemagert. Das Unterhautfettgewebe ist fast ganz verschwunden. Die Inzisoren haben eine eigentümlich bräunlichgelbe Verfärbung und sind sehr brüchig. Der Thorax ist seitlich stark abgeflacht und oft wie ausgehöhlt. Von außen sieht man keinen Rosenkranz. Um so

mehr ist man erstaunt, wenn man die Innenfläche betrachtet und eine enorme kugelige Verdickung der Knorpelknochengrenze der Rippen sieht. (Fig. 4.) Oft ist das Sternum und der Rippenknorpel wie beim Pectus carinatum sehr stark vorgewölbt. Der Thoraxraum wird dann förmlich in einen vorderen und hinteren Abschnitt geteilt. In der vorderen Nische liegt nur das Herz eingebettet; in den hinteren und seitlichen Nischen sind die ganz verkümmerten Lungen. Sehr oft bestehen Frakturen der Rippen mit Kallusbildung, während Frakturen der langen Röhrenknochen nicht gesehen wurden. Die Epiphysen von Radius und Ulna, Femur und Tibia sind distal gewöhnlich stark verdickt. Die Knochen sind weich, lassen sich sehr leicht schneiden, ohne zu brechen. Schon makroskopisch sieht man zwischen Epiphyse und Diaphyse eine mächtige, manchmal bis zu einem halben Zentimeter tiefe blaßgelbliche Zone, die von den Amerikanern als rachitische Metaphyse bezeichnet wird. Die Kortikalis ist sehr dünn, das Knochenmark dunkelrot.

Von den übrigen Organen fällt ab und zu eine leichte Vergrößerung der Milz auf. Die Nebennieren erscheinen eher abnorm klein.

Histologie der Rattenrachitis.

Die Rippen zeigen zahlreiche Infraktionen. Die Knorpelknochengrenze ist sehr stark aufgetrieben. (Siehe Tafel I, Fig. 2.)

1. Zone des ruhenden Knorpels: Der knorpelige Rippenteil ist im Zentrum stark verkalkt.

2. Knorpelwucherungszone: Die in den Kapseln eingeschlossene Zahl der Knorpelzellen ist größer als bei den Lebertrankontrollen (statt 5—15, 12—35 Zellen). Die Zellen scheinen einem vermehrten Druck ausgesetzt gewesen zu sein, gewissermaßen einer Aufstauung. Denn die Zellen sind ungewöhnlich schmal, pallisadenförmig. Die mit Hämatoxylin stark gefärbten Kerne sind stark abgeplattet, oft fast linear, der Zellform entsprechend, öfters pyknotisch und exzentrisch. Auch spindel- und halbmondförmige Kerne kommen vor. Manche Zellen scheinen fast ohne Zytoplasma zu sein. Die Matrix ist reichlich.

3. *Knorpelsäulenzone:* Sie beginnt unregelmäßig.

a) *Wachstumsregion:* Auch hier sind die Zellen ziemlich plattgedrückt und schieben sich oft keilförmig ineinander. Die Kerne sind dunkel gefärbt und oft exzentrisch gelegen, halbmond- oder spindelförmig. Die Höhe dieser Schicht ist sehr wechselnd (10—34 Zellen). Die Zellen erscheinen stellenweise aus ihrer Lage gedrängt und liegen zu drei bis vier nebeneinander. Diaphysenwärts werden die Kerne größer und klumpiger, das Zytoplasma blasig und blaß. Stellenweise finden sich zell- und kernfreie leere Knorpelwaben.

b) *Region der Knorpelzellriesen:* Die Matrix ist im Vergleich zu den Lebertrankontrollen abnorm reichlich, gequollen. Die Form der Zellen ist

sehr variabel, polyedrisch. Die Kerne werden schwächer gefärbt; sie sind oft verschwommen und wie in Auflösung begriffen; oft werden sie eckig und besitzen lange Ausläufer. Das Zytoplasma erscheint stark gebläht und hell, ist jedoch ungleich schärfer durch die Knorpelkapsel begrenzt wie bei den Lebertrankontrollen. Die Zone der Knorpelzellriesen ist abnorm lang, dreimal länger als bei den Kontrollen. (15 Knorpelzellriesen übereinander statt deren 5.)

c) *Region der provisorischen Verkalkung:* Nur an sehr wenigen Stellen findet sich Verkalkung der Interzellularsubstanz. Statt, daß, wie in der Norm, die Knorpelzellriesen fortzu eingeschmolzen werden, sehen wir sie kleine und mehr rundliche Formen annehmen. Die Anordnung in Säulen geht verloren. Die kalklose Matrix wird wieder reichlicher. Die Kerne färben sich wieder besser, werden scharf begrenzt, rundlich, bläschenförmig. Auch pyknotische Kerne und einzelne kernlose Zellen werden angetroffen. Weiter dyaphysenwärts schieben sich das knorpelige und osteoide Gewebe unregelmäßig ineinander. Gegen die Diaphyse zu nehmen die Knorpelzellen viel kleinere Dimensionen an. Bis tief in die Diaphyse hinein trifft man wohlerhaltene Knorpelzellinseln. Nirgends sieht man vorsprossende, prallgefüllte Markkapillaren Knorpelzellkapseln eröffnen. Im Gegensatz zu den Befunden von *Kassowitz* und in Übereinstimmung mit von *Recklinghausen* sind die Markgefäße eher verödet als hyperämisch. Nirgends sind die interessanten Kapselhämatome wie bei den Lebertrankontrollen sichtbar. Diese ganze Schicht, welche normalerweise eingeschmolzen wird und die primäre Knochenspongiosa bildet, kann insgesamt 60 Zellen und darüber hoch sein, wenn auch die unregelmäßige Anordnung der Zellen eine genaue Zählung erschwert.

Die Knochenbälkchen enthalten breite osteoide Säume. Die Kortikalis ist stellenweise nur von Osteoid gebildet.

Am *Kniegelenk* besitzen die Knochenbälkchen und die Kortikalis breite osteoide Säume. An der Knorpelplatte starke Wucherung und gegen die Diaphyse zu unregelmäßiges Ineinandergreifen von Knorpel und Osteoid. In der Knorpelgrundsubstanz fast keine Verkalkung.

Bei anfänglich erhöhter Proliferation der Knorpelzellen sehen wir die normale Einschmelzung der Knorpelkapsel durch die Markkapillaren, die Aufsaugung der Knorpelzellriesen und die nachfolgende Verkalkung der Knorpelzellwabe ausbleiben. Infolgedessen kommt es mit der Zeit zu einer enormen Aufstauung und einem wirren Durcheinander der Knorpelzellen. Die Aufstauung macht sich bis zu oberst in die Knorpelwucherungszone hinauf geltend und läßt verständlich erscheinen, daß das Endresultat trotz der enormen Knorpelprotiferation eine Wachstumshemmung ist, besonders auch, weil nach dem Gesetz der Überproduktion nach Verlust das Ausbleiben der Knorpeleinschmelzung einen Ausfall an normalem Wachstumsreiz bedeutet.

Als besonders charakteristisch haben wir hervorgehoben, daß die Markkapillaren nicht imstande sind, die Knorpel-

kapseln zu eröffnen. Dies kann nach der Theorie von *Freudenberg* und *György* auf einer vermehrten Vitalität der Knorpelzellen beruhen, deren Stoffwechselprodukte die Kalkablagerungen verhindern. Ähnliches gilt auch für das unverkalkt bleibende, überreichlich gebildete Osteoid. Histologische Befunde, die in diesem Sinne sprechen, sind: das bessere Erhaltenbleiben der Zellkerne in den Knorpelzellriesen, die schärfere Begrenzung ihres Protoplasmas, die reichlichere Matrix. Unter den besonderen zur Rachitis führenden Ernährungsbedingungen vermögen die offenbar anspruchsloseren Knorpel- und Osteoidzellen besser zu wachsen als andere Gewebe. Zu den chemischen Behinderungen der Kalkablagerung durch abnorme reichliche Stoffwechselprodukte gesellen sich mechanische in Form ungewöhnlich dicker Knorpelzellmembranen, die den Markkapillaren den Eintritt in die Knorpelwaben verwehren. Die Auffassung der Knorpel- und Osteoidwucherung als diskorrelativer Wachstumsstörung löst den in der *Freudenberg-György*schen Lehre enthaltenen Widerspruch, welcher bei der Rachitis eine allgemeine Herabsetzung des Stoffwechsels, die zur Azidose führt, annimmt, wobei die Stoffwechselverlangsamung ja geradezu die Verkalkung begünstigen müßte.

Die Begünstigung der Vitalität der Knorpel und organischen Knochenzellen unter dem Einfluß besonderer Ernährungsbedingungen dürfte jedoch nicht die einzige Ursache der rachitischen Knochenveränderungen sein. Nach *Masslow* schädigt ein Phosphormangel besonders die fermentativen Eigenschaften der Organe. Betrachten wir nun die Eröffnung und Einschmelzung der Knorpelzellwaben, die Aufsaugung der Knorpelzellriesen als eine Art Verdauung, somit einen von den Markkapillaren ausgehenden fermentativen Vorgang, so wird uns das merkwürdige Verhalten der Markkapillaren gegenüber dem Knorpelgewebe bei der Rachitis verständlich. Auch die osteoiden Zellen werden normalerweise wahrscheinlich durch die Markkapillaren so in ihrer Vitalität geschädigt, daß sie den Widerstand gegen die Verkalkung aufgeben, während dies bei der Rachitis nicht der Fall ist. Es macht sich des ferneren ein Mangel an vielleicht hormonalen Regulatoren geltend, welche normalerweise den schön regelmäßig in gerader Linie vor sich gehenden Knorpelabbau ermöglichen. Vielleicht ist die Ursprungsstätte dieser Hormone ebenfalls die Leber.

Zur Ergänzung der histologischen Befunde wollen wir noch

kurz das *Röntgenbild* der rachitischen Rippe erwähnen (siehe Fig. 5).

Der ganze Knochenschatten ist matt, unscharf begrenzt infolge der Kalkarmut; die Knorpelknochengrenze ist gewaltig aufgetrieben. Zwischen Knorpelspange und Diaphyse der Rippen schiebt sich eine rundliche breite, ganz kalkfreie Zone. Die präparatorische Verkalkungszone fehlt.



Fig. 5.

Wie beim Kinde nicht jeder Rosenkranz auf Rachitis zu beruhen braucht, sondern wie *Heß* (New York) hervorgehoben hat, nicht so selten auf Skorbut zurückzuführen ist, so sehen wir bei skorbutkranken Meerschweinchen einen Rosenkranz meist ebenfalls an der Innenfläche des Thorax zustande kommen, der makroskopisch mit Rachitis verwechselt werden könnte. Im Röntgen (siehe Figur 6) zeigt sich aber ein ganz anderes Bild. Die Rippen erscheinen gut verkalkt und scharf konturiert. Die Knorpelknochengrenze ist ebenfalls ver-

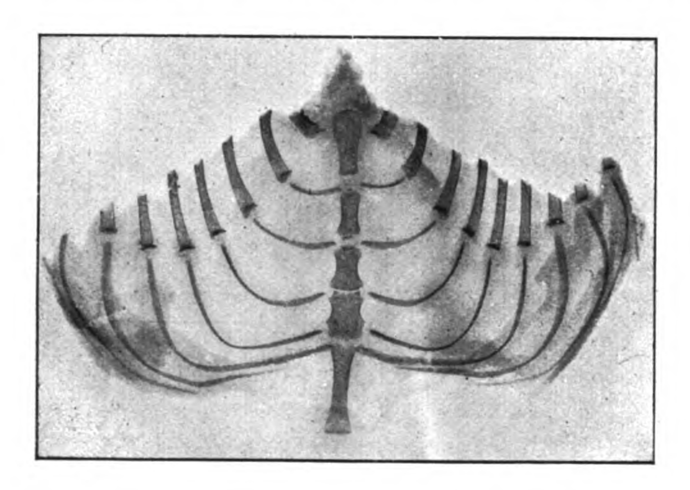


Fig. 6. Pseudorachitischer Rosenkranz bei Meerschweinchenskorbut.

breitert. An der Grenze zwischen Knorpel und Knochen sehen wir ein der Fränkelschen Trümmerfeldzone entsprechendes dunkles queres Schattenband, das seitlich häufig die Kortikalis überragt. Der Schatten entspricht an dieser Stelle der eingebrochenen und zur Rippenachse senkrecht gestellten Kortikalis

mit Andeutungen von Kallusbildungen. Das makroskopisch ähnliche Bild des skorbutischen Rosenkranzes zeigt im Röntgen gegenüber dem rachitischen somit deutliche Unterschiede.

Stellen wir nun zur besseren Übersicht und zum Vergleich die bisher gewonnenen Befunde gegenüber, so ergibt sich:

bei Rachitisdiät + 2% Lebertran:	**bei reiner Rachitisdiät ohne Lebertran:**
makroskopisch:	
1. Brustkorb normal, rundlich.	1. Brustkorb stark deformiert durch Flankeneinziehung.
2. Knochenknorpelgrenzen der Rippen normal, nicht aufgetrieben.	2. Knochenknorpelgrenze mächtig knopfförmig verdickt (Rosenkranz).
3. Knochenknorpellinie sehr deutlich, ganz geradlinig.	3. Knochenknorpellinie undeutlich u. sehr unregelmäßig.
4. Keine Rippenfrakturen.	4. Zahlreiche Frakturen und Verbiegungen der knöchernen Rippen.
5. Knochen fest, spröde, nicht schneidbar.	5. Knochen weich, biegsam, leicht schneidbar;
mikroskopisch:	
1. Zone des ruhenden Knorpels, zentrale Verkalkung.	1. Zentrale Verkalkung.
2. Knorpelwucherungszone, Zahl der Zellen in einer Kapsel 5—15.	2. Erscheinungen vermehrten Druckes. Zahl der Knorpelzellen in einer Kapsel 12—35.
3. Knorpelsäulenzone	3.
a) Wachstumsregion, ca. 20 Zellen hoch; regelmäßig angeordnet,	a) Zellen platt gedrückt, bis 34 Zellen hoch. Desorganisation.
b) Region der Knorpelzellriesen, 5—6 Zellen hoch (bzw. 3-7). Knorpelkapsel dünn.	b) Matrix abnorm, reichlich. 15 Knorpelzellriesen übereinander. Zellen zeigen dickere Knorpelkapseln.
c) Region der provisorischen Verkalkung. Zahlreiche Kapselhämatome. Mäßige bis gute Kalkablagerung. Knorpelzellriesen eingeschmolzen.	c) Gar keine Kapselhämatome; nur an wenigen Stellen spärliche Verkalkung der Interzellularsubstanz. Knorpelzellen bleiben erhalten. Höhe der Schicht bis zu 60 Zellen.
4. Keine Desorganisation in der Epiphysenfuge.	4. Starke Desorganisation der Epiphysenfuge.
5. Keine Metaphyse. Trabekel in den Rippen mit etwas breiten osteoiden Säumen. Im Kniegelenk gut verkalkt.	5. Rachitische Metaphyse. Knorpelzellen und Trabekel mit breiten Osteoidsäumen wirr durcheinander.
6. Nur physiologisches kortikales Osteoid; keine Frakturen der Compacta.	6. Corticalis stellenweise nur von Osteoid gebildet. Zahlreiche Infraktionen mit osteoidem Kallus.

Behandlung der rachitischen Ratten mit kleinen Gaben unveränderten Lebertrans.

Mc Collum und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß schon ein Zusatz von 2% Lebertran zu der Rachitisdiät genügt, um bereits nach fünf Tagen deutlich erkennbare staubförmige Kalkablagerung im Knorpel zu bewirken. An Raschheit der Wirkung läßt der Lebertran somit im Experiment nichts zu wünschen übrig, so daß hier der Einwand *Cozzolinos*, der Lebertran entfalte keine so überraschende Heilung wie z. B. die antiskorbutischen Stoffe, kaum zutrifft.



Fig. 7.



Fig. 8.

Wir haben einer Gruppe rachitischer Ratten kurativ 2% Lebertran zur bisherigen Rachitisdiät zugesetzt und dann nach achttägiger Dauer der Lebertranbehandlung einen Teil der Tiere durch Chloroformnarkose getötet, die Autopsie gemacht, Röntgen aufgenommen und die histologische Untersuchung durchgeführt.

Schon nach bloß achttägiger Lebertranbehandlung sind die Heilungsvorgänge ganz deutlich zu erkennen. Die Konturen der Knochen werden ungleich schärfer; die winkligen Verbiegungen infolge der Infraktionen bestreben sich bereits geradezurichten. Es zeigt sich etwas später eine deutliche präparatorische Verkalkungszone als queres schmales Schattenband. Der Rosenkranz bildet sich wahrnehmbar zurück. (Siehe Fig. 7 und 8.)

Wir wissen aus der menschlichen Pathologie, daß bei der Heilung der Rachitis die provisorische Verkalkungszone durchaus nicht an der Grenze zwischen Markraum und Epiphyse auf-

tritt, sondern weiter innerhalb des Epiphysenknorpels, offenbar an jener Stelle der Knorpelzellriesen, wo sie ohne Rachitis gelegen haben würde.

Die gleiche Erscheinung beobachten wir auch bei der Heilung der Rattenrachitis durch Lebertran. Schon nach acht Tagen sehen wir von weit oben in der Region der Knorpelzellriesen an die ganze gewaltige, bis zu 60 Zellen hohe Schicht unverkalkt gebliebenen Knorpels eingeschmolzen und verkalkt, wie wir das besonders schön an den Rippen erkennen können. (Siehe Tafel II, Fig. 1.)

Die Rippen erscheinen bei der histologischen Untersuchung noch vielfach geknickt; an diesen Stellen viel Osteoid. An den übrigen Stellen meist *gut kalkhaltige* Knochenbälkchen mit nur wenigen schmalen osteoiden Säumen. Die Knochen-Knorpelgrenze der Rippen ist nur noch leicht aufgetrieben und ganz geradlinig. Die Knorpelzellsäulen sind regelmäßig und normal lang. In der Grundsubstanz reichliche Verkalkung. Nahe der Knorpelgrenze gut kalkhaltige Knochenbälkchen mit Osteoblastensäumen; weiter entfernt besitzen die Knochenbälkchen noch osteoide Säume.

Die Zellen der Knorpelwucherungsschicht sind weniger schmal, die Zellkerne breiter. Die Höhe der Knorpelzellriesen ist auf zirka 5 Zellen reduziert. Ihr Zytoplasma ist gebläht, sehr blaß; ihre Kerne zerfließen zu Schatten. In die am meisten diaphysenwärts gelegenen Knorpelzellriesen dringen Markkapillaren ein; man sieht reichlich Kapselhämatome, d. h. Knorpelwaben mit roten Blutkörperchen ausgefüllt. Erst in der auf die Linie der Kapselhämatome unmittelbar diaphysenwärts folgenden Schicht treffen wir auf die jetzt bereits mit Hämatoxylin sehr intensiv gefärbte provisorische Verkalkungszone, in der sich überall Spangen verkalkter Grundsubstanz, aus den bienenwabenartigen, von den Markkapillaren eröffneten Gehäusen der Knorpelzellen hervorgegangen, tief in die Diaphyse einbohren und die primäre Spongiosa bilden.

Im Kniegelenk zeigt die Knorpelplatte ebenfalls eine vollständige Einschmelzung der rachitischen Metaphysenzone. Die Grenze gegen die Diaphyse zu ist scharf und geradlinig. Die Knochenbälkchen sind gut kalkhaltig und besitzen Osteoblastensäume. Etwas mehr distalwärts große unregelmäßige Knorpelinseln im Knochengewebe. Die Knochenbälkchen haben hier breite osteoide Säume.

Nach vierwöchiger Lebertranbehandlung ist die Heilung noch weiter fortgeschritten (Fig. 9). Das Osteoid im Bereich der multiplen Rippenfrakturen ist meist von gut kalkhaltigen Knochen umgeben. Dieser Befund erinnert an die Anschauung *von Recklinghausens*, daß das schon gebildete Osteoid nicht kalkaufnahmefähig ist und vollständig abgebaut werden muß,

ehe es durch neues zur Kalkaufnahme befähigtes Gewebe ersetzt wird.

Die Knorpelzellsäulen sind mäßig lang; schön parallel gestellt, zirka 24 Zellen hoch. Die Schicht der stark geblähten Knorpelzellriesen ist nur etwa 4 Zellen hoch. Das Zytoplasma derselben ist fast ungefärbt. Kern schwachblau, verschwommen und in Auflösung. Zahlreiche Kapselhämatome in gerader Linie unmittelbar vor der Verkalkungszone. In dieser ist die Grundsubstanz um die Knorpelwaben gut verkalkt. Viele Knochenbälkchen besitzen noch dünne osteoide Säume. In den Markräumen gut vaskularisiertes blutbildendes Mark.

Im Kniegelenk scharfe geradlinige Knochenknorpelgrenze. Ziemlich lange parallel gestellte Knorpelzellsäulen in der Knorpelplatte. Knochenbälkchen gut kalkhaltig, ohne osteoide Säume.

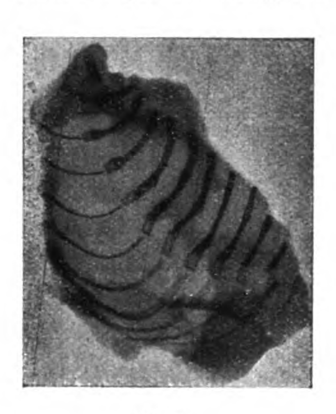


Fig. 9.

Nachdem wir im histologischen Bild einen ausgezeichneten Maßstab für die Wirkung des unveränderten Lebertrans erhalten hatten, gingen wir daran, zu untersuchen, ob durch gewisse chemische Veränderungen des Lebertrans seine Wirkung abgeschwächt bzw. aufgehoben werden könnte. Wir suchten nach gewissen Eigenschaften des im Lebertran enthaltenen antirachitischen Prinzips, um dasselbe vom sogenannten Wachstumsfaktor A abgrenzen zu können, da wir zur Überzeugung gelangt waren, daß es sich dabei um verschiedene Dinge handeln müsse.

Prüfung der Lebertranfettsäuren auf therapeutische Wirkung bei Rattenrachitis.

Verhalten des Wachstumsfaktors A: Wir wissen aus den Versuchen von *Mc Collum* und *Davis*, daß der sogenannte Faktor A im Gegensatz zum alkaliempfindlichen, antiskorbutischen Faktor der Verseifung widersteht. Die genannten Autoren verseiften eine Lösung von Butter in Petroleumäther mit alkoholischer Kalilauge, neutralisierten die Seifenlösung und konnten daraus den Faktor A in Olivenöl aufnehmen. Die Versuche *Drummonds* widersprechen allerdings diesem Ergebnis. Er fand nach Ätherextraktion sowohl Seifenlösung wie Ätherextrakt unwirksam. *Steenbock*, *Sell* und *Buell* haben Lebertran mit 20% alkoholischer Kalilauge 4 Stunden bei 37° verseift (600 ccm pro 300 g Lebertran) und gefunden, daß der

Tafel II.

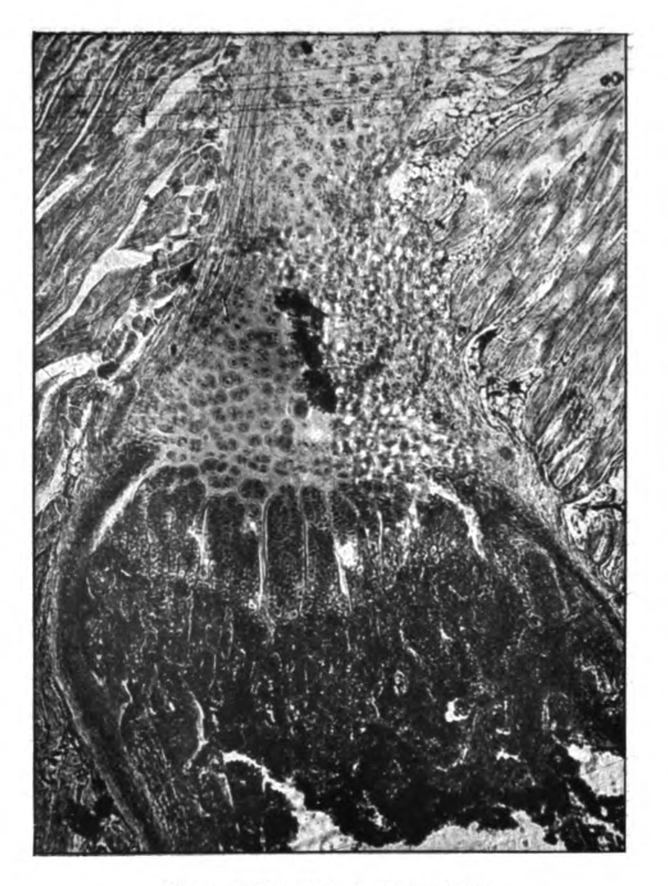


Fig. 1. 8 Tage Lebertranbehandlung.

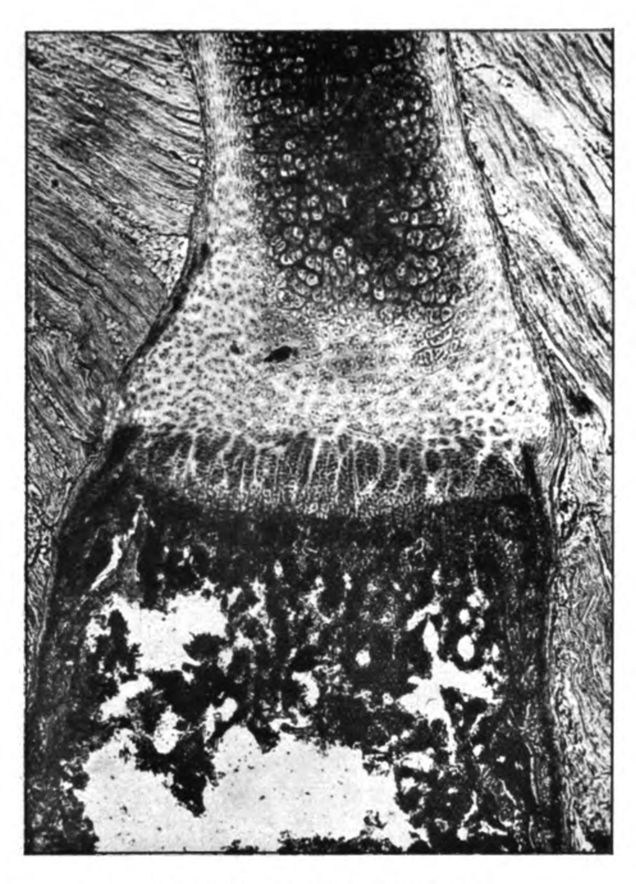
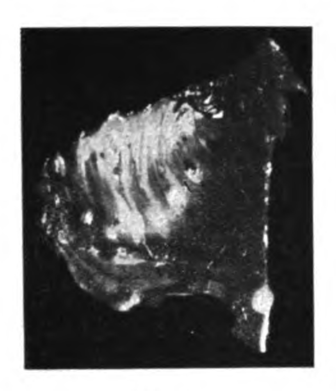


Fig. 2. 4 Wochen Lebertranfettsäuren.



so behandelte Tran nicht an Wirkung verliert. Da die wirksame Substanz nach Verdünnen mit Wasser in alkalischer Lösung in den Äther übergeht, wurde geschlossen, daß es sich weder um ein Fett noch um einen Ester handle. *Steenbock, Sell, Nelson* und *Buell* fanden Faktor A aus Alfa-Alfaheu gegen Verseifung resistent.

Wir verseiften nun Lebertran mit wässriger Natronlauge in einer der Verseifungszahl entsprechenden Menge auf dem Dampfbad. Die Seifen wurden mit heißgesättigter NaCl-Lösung



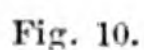


Fig. 10.



Fig. 11.

ausgefällt und bei niederen Temperaturen zum Erstarren gebracht. Das überstehende Wasser wurde abgegossen. Dann wurden zur Verdampfung des Wassers die Seifen auf dem Dampfbad getrocknet. Dann wurde HCl zugesetzt und erwärmt. Es scheiden sich die Fettsäuren ab. Das gebildete Chlornatrium wurde durch Auswaschen mit Wasser entfernt. Im Scheidetrichter wurden die Fettsäuren vom Wasser getrennt und später getrocknet.

Die auf diese Art aus dem verseiften Lebertran gewonnenen Fettsäuren wurden nun an rachitischen Ratten auf ihre therapeutische Wirksamkeit in gleicher Weise wie der unveränderte Lebertran untersucht.

Die Wirkung war etwas schwächer als die des unveränderten Lebertrans, aber immerhin eine verblüffend gute, wie aus dem makroskopischen Bild (Fig. 10), dem Röntgen (Fig. 11) und ganz besonders aus der histologischen Untersuchung (siehe Tafel II, Fig. 2) hervorgeht. Einzig die Knickung der zahlreichen Rippenfrakturen war etwas stärker als bei der Behandlung mit unverändertem Lebertran (4 Wochen). Im Be-

reich derselben viele breite osteoide Knochenbalken, oft in zusammenhängender Schicht quer von einer Kortikalis zur anderen ziehend. Das Osteoid ist meist von einer breiten Lage kalkhaltigen Knochens umgeben. Hier und da Osteoid auch an der Außenfläche der Kortikalis. Im übrigen gut kalkhaltige Knochenbälkchen.

An der Knorpel-Knochengrenze der Rippen ist die charakteristische Lebertranwirkung unverkennbar. Die ganze rachitische Metaphyse ist eingeschmolzen, so daß die Knorpelzellsäulen kurz erscheinen. Dabei ist die Knorpel-Knochengrenze ganz scharf. Auch hier wieder die früher erwähnten Kapselhämatome.

Das Kniegelenk zeigt ein etwas ungünstigeres Bild insofern, als die Grenze der Knorpelplatte noch etwas zackig ist und zahlreiche Knorpelinseln im Knochengewebe sich finden. Die Knorpelzellbalken sind unregelmäßig gestellt. Dagegen sind die Knochenbälkchen größtenteils kalkhaltig; nur in der Kortikalis findet sich noch etwas reichlicher Osteoid.

Die Lähmungen der Hinterbeine zeigten ähnliche Heilungstendenz wie bei der Behandlung mit unverändertem Tran.

Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß sowohl der Wachstumsfaktor A wie das antirachitische Prinzip alkaliresistent sind und der Verseifung widerstehen. Der günstige Einfluß der Lebertranfettsäuren auf die Verkalkung der rachitischen Knochen ist evident.

Oxydierter Lebertran.

Freudenberg und *Klocmann* sahen den eigentlichen Wert des Lebertrans in seiner leichten Oxydierbarkeit. Sie glauben an besondere Kalkfänger in Form oxygruppenreicher Verbindungen, welche die Wiederausscheidung des einmal resorbierten Kalkes verhüten. *Freudenberg* und *Klocmann* haben nun Lebertran mit Wasserstoffsuperoxyd und Osmiumsäure als Katalysator zu „Oxylebertran" komplett oxydiert und rühmen diesem Präparat eine besonders günstige Wirkung auf die rachitische Spasmophilie nach. Sie stellen sich vor, daß in Oxydation begriffene Fettsäuren den Kalk in ihren Oxygruppen binden und ihn auf diese Art den Zellen in lipoider Form zuführen. Doch bemerkt *Schloß*, daß die Theorie von *Freudenberg* und *Klocmann* einen relativ unwesentlichen Punkt berühre und die wichtige Dauerwirkung des Lebertrans vernachlässige.

Stöltzner geht davon aus, daß im neugebildeten Zustand auch die normale Knochengrundsubstanz kalklos = osteoid sei. Sie ist in diesem Zustand azidophil, d. h. leicht färbbar mit sauren, nicht mit alkalischen Farbstoffen. Soll sie basisch gefärbt werden, so muß sie erst gebeizt werden. Dabei ist wahrscheinlich auch physiologisch eine Beiznotwendigkeit, damit sie alkalophil wird und Erdkalisalze aufnehmen kann. Bei Rachitis fehle diese Beize. In der Färbeindustrie dienen als solche Beize für basische Farbstoffe Oxysäuren. Die heilende Wirkung des Lebertrans beruhe auf der Zufuhr von Oxysäuren im Lebertran; außerdem enthalte er ungesättigte Fettsäuren, die durch Oxydation leicht in Oxysäuren übergehen. Durch Oxydation lassen sich antirachitisch sehr wirksame Lebertranpräparate gewinnen in Bestätigung der Untersuchungen von *Freudenberg* und *Klocmann*. Auch die *Stöltzner*sche Lehre steht noch unter dem Einfluß der Überbewertung des Kalkstoffwechsels bei der Pathogenese der Rachitis.

Hopkins hat zuerst gezeigt, daß vierstündige Oxydation in der Hitze den in der Butter enthaltenen Wachstumsfaktor A zerstört. Nach *Mellanby* büßt die so behandelte Butter auch etwas an antirachitischer Wirkung ein. Gleich behandelter Lebertran behalte dagegen seine starke antirachitische Wirkung.

Mc Collum, *Simmonds*, *Becker* und *Shipley* konnten nachweisen, daß 12—20stündiges Erhitzen bei der Siedetemperatur des Wassers und Oxydation dem Lebertran die Fähigkeit nimmt, die experimentelle Xerophthalmie der Ratten zu heilen. Diese Funktion des Faktors A wird somit unter diesen Umständen zerstört. Gleichwohl hat der oxydierte Lebertran seine deutliche antirachitische Wirkung behalten.

Es ist zu bedauern, daß *Mc Collum* und seine Mitarbeiter die Heilung der Xerophthalmie als Kriterium für den fettlöslichen Faktor A verwendet haben. Dieses Kriterium ist deshalb für vergleichende Untersuchungen weniger verwertbar, weil die Xerophthalmie eine weniger konstante Ausfallserscheinung bei Ratten darstellt als die Wachstumshemmung.

Wir haben ursprünglich Sauerstoffgas während 3 Stunden durch Lebertran in der Kälte durchgeleitet und dabei die Wachstumswirkung des Faktors A vollkommen erhalten gefunden.

Später oxydierten wir den Lebertran, indem wir ihn im Dampfbad während 3—4 Std. unter öfterem Umschütteln mit

30% Perhydrol (Merck) versetzten. Durch Ausschütteln mit Wasser wurde das Perhydrol entfernt und auf dem Dampfbad die restierende Wassermenge verdampft.

Diesen oxydierten Lebertran verfütterten wir in 2% der Grundnahrung an rachitische Ratten und beobachteten eine deutlich heilende Wirkung, die jedoch schwächer war als die des unveränderten Trans. Der Oxylebertran erwies sich bei der experimentellen Rachitis der Ratten somit weniger wirksam, was mit den Befunden *Freudenbergs* und *Stöltzners* an rachitischen Kindern im Widerspruch steht.

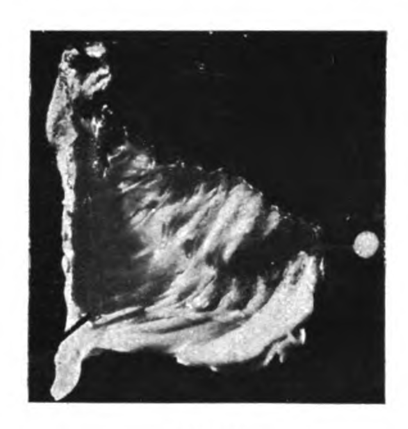


Fig. 12.



Fig. 13.

So waren z. B. die mehrfachen Frakturen und Knickungen der Rippen in ihrer Heilung weniger weit vorgeschritten als bei Behandlung mit unverändertem Lebertran. (Fig. 12 u. 13.)

Immerhin war die antirachitische Wirkung ganz deutlich erhalten. Sie äußerte sich im normalen Ablauf der Knorpeleinschmelzung, wobei immerhin die Knorpelzellsäulen etwas länger waren als bei den mit unverändertem Lebertran behandelten Ratten. Aber die Knochen-Knorpelgrenze war scharf und geradlinig. (Siehe Tafel III, Fig. 1.)

Das Osteoid war in den Rippen spärlich und fast überall von kalkhaltigem Knochen umgeben.

Im Kniegelenk nur vereinzelte schmale osteoide Säume. In der Knorpelplatte ebenfalls ziemlich lange Knorpelzellsäulen. Grenze gegen die Diaphyse scharf.

Es ist somit auch unter der Wirkung des Oxylebertrans in den rachitischen Knochen zu deutlicher Verkalkung gekommen.

Neuerdings haben *H. Goldblatt* und *S. Zilva* Lebertran auf

Tafel III.

Fig. 2. Gehärteter Lebertran.

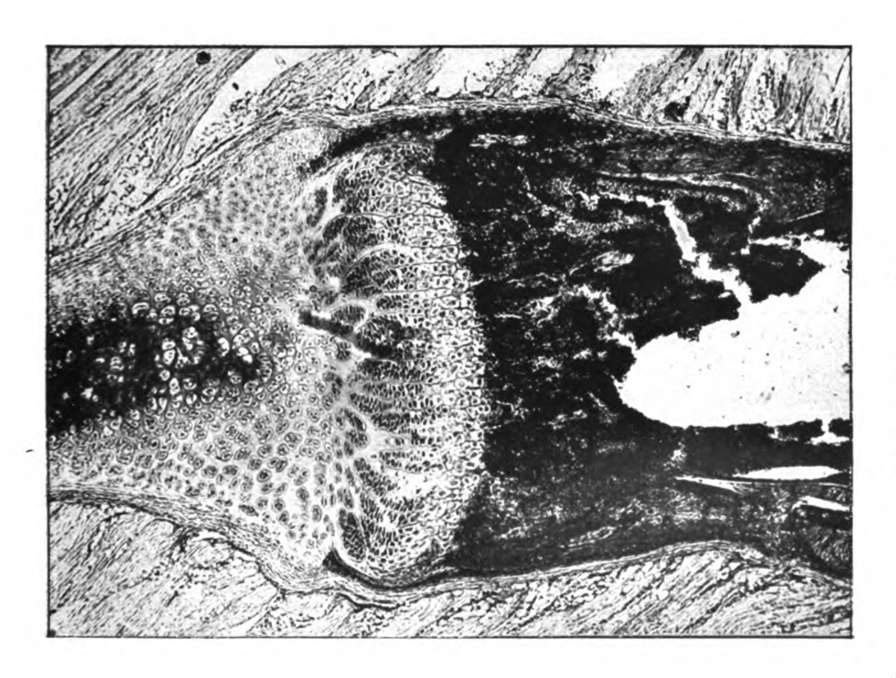


Fig. 1. Oxydierter Lebertran.



dem Ölbad bei einer konstanten Temperatur von 120° C. gehalten und dabei einen kontinuierlichen Luftstrom durch den erhitzten Tran aspiriert. Sie untersuchten genau quantitativ nach 6, 12, 18, 24 Stunden entnommene Proben des oxydierten Trans sowohl auf Wachstumseffekt als auf antirachitische Wirkung. Sie kamen dabei zu dem folgenden Resultat:

	Minimale wachstumsfördernde Dose des oxydierten Trans	Minimale antirachitische Dose des Oxylebertrans
unveränderter Tran	2,2 mmg (Mittel)	3,3 mmg
6 h oxydiert und erhitzt . .	7,9 mmg	9,0 mmg
12 h „ „ „ . .	50,6 mmg	20,2 mmg
18 h „ „ „ . .	— mmg	78,7 mmg
24 h „ „ „ . .	— mmg	450,0 mmg

Die wachstumsfördernde Wirkung erwies sich somit gegenüber Erhitzung und Oxydation erheblich empfindlicher als die antirachitische Funktion. Oxydierter Lebertran, der jede wachstumsfördernde Wirkung verloren hatte, war immer noch imstande, Rachitis zu heilen. Wir müssen daraus, wie es schon *Mc Collum* und seine Mitarbeiter auf Grund ihrer Untersuchungen getan hatten, den Schluß ziehen, daß der Wachstumsfaktor A im Lebertran nicht die Ursache seiner antirachitischen Wirkung ist.

Behandlung der Rattenrachitis mit gehärtetem Lebertran.

Halliburton, Noël Paton und *Drummond* *) untersuchten gehärtete Walfischöle auf ihren Gehalt an Wachstumsfaktor A. Die freien Fettsäuren wurden zunächst mit Soda neutralisiert; dann wurden die Öle mit Fullers Erde geklärt. Das so behandelte Öl erwies sich noch reich an Faktor A. Wurde nun das blaßgelbe, nach Lebertran riechende Öl durch den üblichen Reduktionsprozeß mit Einwirkung von Wasserstoff bei hohen Temperaturen (250° C) während 4—6 Stunden gehärtet, so erhielten sie eine feste weißliche Fettmasse, die in Geschmack und Geruch an Hammeltalg erinnerte. In diesem gehärteten Walfischöl war der Faktor A vollständig vernichtet.

Auch nach *Fahion* (zit. bei *Funk*) sind die reduzierten (gehärteten) Fette gänzlich unwirksam.

Paal und *Roth* waren imstande, den Lebertran mit kolloidalem Palladium als Katalysator und Wasserstoff zu einer harten

[1]) *Langleys* J. of Physiology. 1919.

Masse zu reduzieren, wobei die Reduktion sämtlicher ungesättigter Bindungen fast quantitativ gelang. Der allgemeine Nährwert eines solchen Trans wurde von *Suzuki* und seinen Mitarbeitern (zit. bei *Funk*) untersucht und angeblich gut befunden.

Wir haben nun ebenfalls eine Probe gut Faktor-A-haltigen Lebertrans in der Fabrik „Ad Astra", die sich mit der Härtung von Speisefetten befaßt, härten lassen. Es entsteht aus dem Lebertran bei der Reduktion mit Wasserstoff eine feste, weißgelbliche Masse, der der charakteristische Lebertrangeruch und -geschmack nicht mehr anhaftet.

Untersuchung des gehärteten Lebertrans auf Wachstumsfaktor A.

Wir verwandten als vitaminfreie Testnahrung die frühere (Seite 137) zitierte Diät. Wir haben an anderer Stelle gezeigt, daß für den Nachweis des Faktors A die Gegenwart von Faktor B notwendig ist, und umgekehrt. Nichtbeachtung dieses Gesetzes kann zu fehlerhaften Schlußfolgerungen führen. So kam *Freise* auf Grund seiner Untersuchungen im Gegensatz zu *Aron* zu dem Resultat, daß der Malzextrakt keinen wesentlichen Wachstumsfaktor enthalte. In *Freises* Versuchen mit *Hopkins'* Nahrung fehlte jedoch eine Quelle für den Faktor A, während *Aron* richtigerweise als solche Butter in seiner Diät verwendete. Wir konnten die Angaben *Arons* über den wachstumsfördernden Einfluß des Malzextraktes vollständig bestätigen, da wir ebenfalls Butter der vitaminfreien Testnahrung zulegten. Nach diesen Untersuchungen konnten wir für Faktor B Malzextrakt (Trockenmalz Dr. *Wander*) verwenden. Malzextrakt enthält allerdings noch Spuren von Faktor A, jedoch so geringe, daß sie vernachlässigt werden können. Fügten wir der vitaminfreien Testnahrung 5% Malzextrakt zu und ergänzten den Faktor A durch 5% Lebertran, so erhielten wir eine annähernd normale Wachstumskurve (siehe Kurve I, Seite 129).

Für die Untersuchung des gehärteten Lebertrans auf Wachstumsfaktor A benutzten wir zwei Gruppen von je sieben Ratten mit dem gleichen durchschnittlichen Anfangsgewicht von 58 g.

Die erste Gruppe bekam zur vitaminfreien Testnahrung Zulage von 2% gehärteten Lebertran und 5% Malzextrakt; die zweite Gruppe erhielt 5% Malzextrakt allein. Die Wachstums-

kurven der beiden Gruppen zeigen fast keinen Unterschied und bleiben deutlich hinter der normalen Kontrollkurve bei 5% unverändertem Lebertran und 5% Malzextrakt zurück.

Nun vertauschten wir in der ersten Gruppe den gehärteten Lebertran durch 2% unveränderten Tran. Es erfolgte zunächst ein Gewichtsabfall, der nach zirka 8 Tagen zum Stillstand kam, so daß die Kurve wieder horizontal verlief. Der wenige Gramm betragende Überschuß dieser Gruppe (gehärteter Lebertran 2% und Malzextrakt 5%) über die mit Malzextrakt allein gefütterten Ratten erwies sich somit als ein typischer Scheinansatz, dem die Reversion (*Schloß*) auf dem Fuße folgte. Erst bei 3% unverändertem Lebertran beginnt die Wachstumskurve sich deutlich über das frühere Niveau zu erheben; mit der Zeit reichen aber 3% und selbst 4% unveränderter Lebertran nicht aus, und erst bei 5% erfolgt gutes Wachstum.

Es ist auffallend, daß erst 5% der betreffenden Lebertranprobe das Wachstum nachhaltig förderten, während 2% desselben Lebertrans eine so ausgezeichnete prophylaktische und kurative antirachitische Wirkung hatten. Doch dürfen wir keine quantitativen Vergleiche ziehen, weil wir im einen Fall eine aus möglichst gereinigten, möglichst Faktor-A-freien Nahrungsstoffen zusammengesetzte Diät gebrauchten, während die Rachitisdiät jedenfalls noch ziemlich viel Faktor A enthielt.

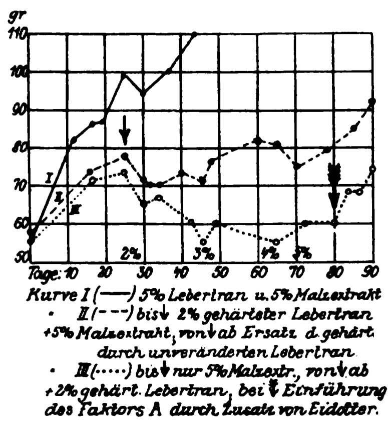
Bei der zweiten Gruppe, die bisher nur Malzextrakt als Vitamin-B-Quelle erhalten hatte, gaben wir nach 25 Tagen 2% gehärteten Lebertran zu, in der Annahme, daß, falls noch Faktor A vorhanden war, noch sehr geringe Mengen unter diesen Umständen einen Ausschlag der Wachstumskurve nach oben ergeben würden. Das Resultat war paradox. Das Körpergewicht begann unaufhaltsam abzusinken bis etwas unter das Anfangsgewicht, um dann erst zur Horizontalen umzubiegen. Es zeigt sich hier wieder die eigentümliche paradoxe, dekomponierende Wirkung vitaminfreien Fettes bei vitaminarmer Nahrung. Infolge des Faktor-A-Mangels ging nach 42 Tagen des Versuches eine erste Ratte ein, der nach 14 Tagen zwei weitere nachfolgten. Bei der Autopsie zeigten diese Tiere weder Xerophthalmie noch Rachitis. Erhöhung der Beigabe von gehärtetem Lebertran auf 3, 4 sogar 5% war nicht imstande, das Wachstum der überlebenden Tiere wieder auszulösen. Dieses setzte erst wieder ein, als dem gehärteten Lebertran Eidotter als Quelle von Faktor A zugesetzt wurde.

Es ist somit der Beweis erbracht, daß in der verwendeten Probe von gehärtetem Lebertran der Wachstumsfaktor A vollständig zerstört war.

Prüfung des gehärteten Lebertrans auf antirachitische Wirkung.

Wir behandelten rachitische Ratten mit Zusatz von 2% des soeben auf Wachstumsfaktor A geprüften gehärteten Lebertrans zur bisherigen Rachitisdiät.

Interessant ist zunächst die Tatsache, daß dieser gehärtete Lebertran imstande war, die rachitische Wachstumshemmung



Kurve 2.

aufzuheben, trotzdem er keinen Wachstumsfaktor A enthielt (siehe Kurven).

Sowohl makroskopisch (Fig. 14) als auch im Röntgen (Fig. 15) war nach der Behandlung mit Faktor-A-freiem gehärtetem Lebertran eine deutliche Heilungstendenz der experimentellen Rachitis nachzuweisen. Die Heilung war allerdings beim gehärteten Lebertran am wenigsten weit vorgeschritten unter allen verwendeten Lebertranproben. So waren die Verbiegungen der Rippen noch stärker ausgeprägt als bei den übrigen Gruppen. Die Knorpel-Knochengrenze der Rippen war vergleichsweise noch sehr stark aufgetrieben. Die parallel gestellten Knorpelzellsäulen waren lang.

Aber auch hier erschien bei der histologischen Untersuchung durch *Wegelin* der größte Teil der rachitischen Metaphyse durch die Markkapillaren eingeschmolzen. (Siehe Tafel III, Fig. 2.) Das Osteoid um die Frakturstellen der Rippen

war von kalkhaltigem Knochen umgeben. Die Osteoidsäume um die übrigen Knochenbälkchen waren schmal geworden.

Im Kniegelenk gut kalkhaltige Knochenbälkchen ohne osteoide Säume. Grenze gegen die epiphysäre Knorpelplatte zackig; öfters kleine wuchernde Knorpelinseln inmitten der Knochenbälkchen.

Nach dem Resultat der histologischen Untersuchung besteht somit kein Zweifel, daß dem gehärteten Lebertran noch eine deutliche antirachitische Wirkung zukam, trotzdem der Faktor A (Wachstumsvitamin) nachweisbar zerstört war. Wir



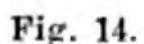


Fig. 14.

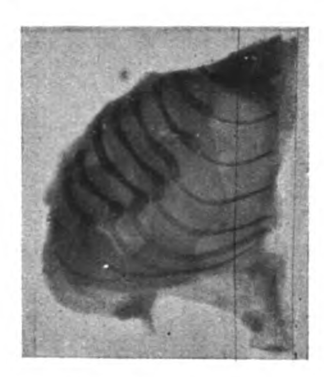


Fig. 15.

müssen somit auch aus dem Ergebnis dieser experimentellen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß Wachstumsfaktor A und das antirachitische Prinzip des Lebertrans unmöglich miteinander identisch sein können.

Das immerhin noch ziemlich stabile Wachstumsvitamin des Trans hat sich noch viel empfindlicher erwiesen als das antirachitische Prinzip. Bei letzterem wäre man fast versucht den alten Horazischen Satz anzuwenden: „Naturam (sc. antirachiticam olei jecoris) expellas furca, tamen usque recurret". Eine gewisse Schädigung der antirachitischen Wirkung des Lebertrans konnten wir im Tierexperiment sowohl bei der Oxydation wie bei der Reduktion feststellen. Dies würde dafür sprechen, daß, wie schon lange vermutet, der ungesättigten Natur der Lebertranfettsäuren eine gewisse Bedeutung beizumessen ist. Denn sowohl Oxydation wie Reduktion greifen offenbar am chemisch besonders aktiven, ungesättigten Kohlen-

stoff an. Das Wesen der antirachitischen, kalkablagernden Wirkung des Lebertrans wird durch die Aufhebung der doppelten Bindungen des Kohlenstoffs allerdings noch nicht getroffen.

Der nähere Mechanismus der Lebertranwirkung ist auch durch die neuere experimentelle Forschung noch nicht geklärt. Wir können bloß feststellen, daß der Lebertran imstande ist, ein Phosphordefizit bei einem Kalküberschuß in der Nahrung unschädlich zu machen, ähnlich, wie es die Lichtwirkung tut. Dies muß auf indirektem Wege geschehen; denn der natürliche Phosphorgehalt des Trans reicht niemals aus, den Phosphorbestand des Skeletts unmittelbar zu erhöhen.

Unsere Untersuchungen sprechen in Bestätigung der Angaben *Schahads* dafür, daß der Lebertran keine Fermente enthält; ferner machen sie es ziemlich unwahrscheinlich, daß bestimmte Stoffe, insbesondere Vitamine im Lebertran das wirksame Prinzip darstellen, wenn wir vielleicht von einem das Lungenwachstum steigernden Hormon absehen.

Es bleibt, wie *Schloß* betont hat, als sicher erwiesen eigentlich nur die Dauerwirkung, und für diese sind vermutlich die Fettsäuren des Lebertrans ausreichend. Sie führen zu einer Verschiebung der Kalk- nach der Alkalienvorherrschaft im Darm. Dadurch wird der Kalk zur Resorption freigehalten oder freigemacht (*Birk*) und verliert seine Phosphorsäure entziehende schädliche Wirkung. Es werden aber, und dies ist wohl der springende Punkt, auch die Phosphate in vermehrtem Maße resorpiert. Interessant ist die folgende Feststellung von *Schloß*: „Daß es sich wirklich um eine Darmwirkung handelt, geht mit besonderer Evidenz aus der Tatsache hervor, daß nur in den Fällen, in denen die Ausfuhr der *Phosphorsäure* gesteigert war, eine Bilanzverbesserung durch den Lebertran möglich wurde und die Höhe dieser Verbesserung in direktem Verhältnis zur Höhe der Kotphosphorsäure stand". Wir verstehen nun, wie es unter der Lebertranwirkung zu einem Anstieg des Phosphatspiegels im Blute und damit zu einer Beseitigung der rachitischen „Dysämie" mit all ihren Folgeerscheinungen kommt. Bei der Resorption der Phosphorsäure dürfte vermutlich die in der Darmwand schon erfolgende Synthese mit den Fettsäuren des Lebertrans zu besonderen Lezithiden eine bedeutsame Rolle spielen. Diese Lezithide ihrerseits würden im Sinne *Noël Patons* die Phosphorsäure zu den Knochen bringen und sie dort unter Spaltungsvorgängen für den Verkalkungsprozeß zur Verfügung stellen. Ein ausreichen-

der Phosphatspiegel im Blute würde des ferneren die normalen „fermentativen“ Fähigkeiten der Markkapillaren und damit den normalen Ablauf der Knorpeleinschmelzungsvorgänge garantieren.

Mit bewußter Einseitigkeit haben wir bisher den Phosphorstoffwechsel auf Grund der experimentellen Erfahrungen in den Vordergrund geschoben. Wir haben in Bestätigung der Untersuchungen amerikanischer Autoren gezeigt, daß phosphorarme Nahrung bei einem Überschuß von Kalk bei Ratten eine Krankzeit erzeugt, welche nicht nur in den histologischen Veränderungen der Knochen, sondern auch im Mißverhältnis von Gehirn- und Lungenwachstum, im Verhalten gegenüber Sonnenlicht und Lebertran mit der menschlichen Rachitis die größte Ähnlichkeit hat. Gleichwohl halten wir uns nicht für berechtigt, die experimentelle Rattenrachitis mit der menschlichen Rachitis ohne weiteres zu identifizieren. Schon die Ernährungsverhältnisse bei der menschlichen Rachitis lassen eine analoge Phosphorarmut der Kost vermissen; enthält doch z. B. die Kuhmilch pro Liter 1,72 g CaO und 2,44 g P_2O_5[1] (*Söldner*), die Frauenmilch dagegen 0,49 g CaO und 0,34 g P_2O_5. Ferner ist von einer prophylaktischen oder heilenden Wirkung von Zugaben von anorganischen Phosphaten bei der menschlichen Rachitis nichts bekannt. Leider ist auch die Wirkung des Lebertrans bei der Rachitis der Kinder nicht so prompt und konstant wie bei der experimentellen Rachitis. Der Lebertran wirkt, wie *Czerny* bemerkt hat, am besten bei relativ fettarm ernährten Kindern, während er bei besonders fettreicher Nahrung enttäuschen kann. Es ist deshalb bei der Lebertranbehandlung rachitischer Kinder der Zusammensetzung der Kost die größte Aufmerksamkeit zu schenken. Nicht nur qualitativ ist die Diät zu regulieren, sondern ganz besonders auch quantitativ, da überreichliche Ernährung (Mast) auch die Lebertranbehandlung illusorisch machen kann, wie *Jundell* gezeigt hat. Wir konnten des ferneren bei der experimentellen Rachitis der Ratten nichts von Tetanie beobachten, welche die menschliche Rachitis so häufig begleitet.

Aus den verdienstvollen Untersuchungen *Mc Collums* und seiner Mitarbeiter geht hervor, welch bedeutsame Rolle das Mißverhältnis von Ca zu P bei der Entstehung der experimentellen Rachitis spielt. Auf dieses Mißverhältnis kommt es

[1]) Es bleibt weiter aufzuklären, weshalb es gleichwohl im Serum rachitischer Kinder zu dem Verhältnis Ca 8,5 mmg % : P 2,4 mmg % kommt.

weit mehr an als auf die absoluten Mengen der betreffenden Mineralstoffe. Auch ein umgekehrtes Mißverhältnis, ein Überschuß von Phosphorsäure und ein relativer Mangel an Kalzium, führt nach *Shipley, Park, Mc Collum* und *Simmonds*[1]) zu experimenteller Rachitis der Ratten, und diese Autoren haben deshalb die Frage aufgeworfen, ob es verschiedene, klinisch differenzierbare Rachitisarten gebe. Im Experiment unterschied sich die Rattenrachitis bei Phosphatüberschuß und relativem Kalkmangel von der in dieser Arbeit studierten Form durch etwas abweichende histologische Befunde und durch häufige Verbindung mit Tetanie. (Vgl. die Phosphattetanie nach *Freudenberg* und *György*.) Im Blut bestand ein annähernd normaler Phosphatspiegel, aber ein Defizit an Kalzium. Hauptsächlich, aber nicht ausschließlich bei Erniedrigung der Ca-Ionen beobachteten die Autoren Tetanie. Diese Form der Rachitis wird durch Licht und Kalzium, Lebertran und Kalzium geheilt, wobei das Kalzium für die Heilung wesentlich ist.

Mit eindrucksvoller Deutlichkeit lehren die modernen Forschungen über experimentelle Rachitis, dem Mineralstoffwechsel und seinen Beziehungen zu den übrigen Nahrungsbestandteilen und zum Licht die größte Beachtung zu schenken. Noch viele mühsame und geduldige Forschungsarbeit ist hier zu leisten. Mit noch so sensationellen, hypothetischen Annahmen von antirachitischen, vitaminartigen Stoffen wird ohne besonderen Einblick in ihren Wirkungsmechanismus auf den Mineralstoffwechsel unser Kausalitätsbedürfnis auf die Dauer nicht befriedigt.

Literaturverzeichnis.

Aron, Mtsschr. f. Kinderh. XIII. Bd. S. 359. 1915. — *Berg, R.*, Die Vitamine. 1922. — *Birk, W.*, Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder. Mtsschr. f. Kinderh. 1908. VII. S. 450. — *Bloch, C. E.*, Der fettlösliche A-Stoff u. die Rachitis. Czerny-Festschrift. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. — Brit. med. Journ. 1922. p. 611. Sunlight and Rickets. — *Chick, H., Dalyell, E., Hume, M., Mackay, H., Henderson, Smith* und *Weinberger, H.*, Ztschr. f. Kinderh. 1922. 34. 75 und Lancet. 1922. II. 7. — *Cozzolino, O.*, Carenza lipo solubile e rachitismo. La Pediatria. 30. fasc. 3. 1922. — *Czerny* und *Keller*, Des Kindes Ernährung. Bd. II. S. 692. — *Czerny, A.*, Rachitis in Kraus und Brugsch. Bd. IX. 1. 317. 1921. — *Cheadle*, The Brit. Med. Journ. No. 24. 1888. — *Diesing*, Beitrag zur Ätiologie der Rachitis. Dtsch. med. Wschr. 1913. S. 552. — *Degkwitz*, Experimentelle Studien zum Rachitis-

[1]) Is there more than one kind of rickets? Am Journ. Dis. of children. February 1922.

problem. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XXIV. H. 4 u. 5. — *Eckert,* Pathologie u. Therapie des älteren Kindes in Kraus-Brugsch. Bd. IX. S. 742. — *Eckstein, A.,* und *M. v. Möllendorf,* Histophysiolog. Untersuchungen über den Einfluß der Bestrahlung mit der Quecksilberquarzlampe. Arch. f. Kinderh. 72. — *Embden,* Über die Bedeutung der Phosphorsäure für die Muskeltätigkeit und Leistungsfähigkeit. Med. Kl. 1919. Nr. 30. — *Engel, St.,* Die Rachitis eine Verkümmerungskrankheit. Med. Kl. 1920. Nr. 15. — *Feer, E.,* Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis. Festschrift für Hagenbach-Burkhardt. 1897. — *Derselbe,* Zum Milchbedarf der Kinder und zur Ätiologie der Rachitis. Med. Kl. 1916. Nr. 8. — *Derselbe,* Die Einwirkung des Höhenklimas auf das kranke Kind. Schweiz. med. Wschr. 1921. Nr. 19. — *Findlay, L.,* Brit. med. Journ. 1908. — *Derselbe,* Discussion on the etiology of rickets. British med. Journ. 1922. p. 849. — *Freise,* Experimentelle Untersuchungen über die Ernährungsbedingungen des Wachstums. Jahrb. f. Kinderh. 1920. Bd. 91. S. 79. — *Freudenberg, E.,* und *György, P.,* Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Knochens. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 24. 1923. Literatur. — *Funk, C.,* Die Vitamine. 1922. — *Glanzmann, E.,* Die biologische Bedeutung der Vitamine für die Kinderheilkunde. Schweiz. med. Wschr. 1922. Nr. 3 u. 4. — *Goldblatt, H.,* und *S. Zilva,* The relation between the growthpromoting and antirichitic functions of certain substances. The Lancet. 1923. S. 647. — *György, P.,* Über Rachitis u. Tetanie. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 102. H. 3 u. 4. 1923. — *Hamburger, R.,* Therapie der Rachitis. D. med. Wschr. 1922. 14. 454. — *v. Hansemann,* Rachitis als Volkskrankheit. Kl. Wschr. 1906. Nr. 9. — *Hausmann,* Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Wien 1923. — *Heß* und *Unger,* The clinical rôle of the fat soluble A vitamine, its relation to rickets. J. Amer. med. Assoc. 74/217. 1920. — *Dieselben,* J. Amer. med. Assoc. 1921. — *Dieselben,* The seasonal incidence of rickets. Amer. J. Dis. Child. 1921. XXII. 186. — *Heß, Mc Cann* und *Pappenheimer,* The failure of rats to develop rickets on a diet deficient in Vitamin A. The J. of biolog. Chemistry. Vol. 47. 1921. Nr. 2. — *Heß, Unger* und *Pappenheimer,* The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. The J. of biolog. Chem. Vol. 50. Nr. 1. 1922. — *Heß, A. F.,* The effect of light on rickets. British med. J. 1922. II. S. 85. — *Heubner,* Lehrb. d. Kinderh. 1906. — *Hopkins,* Brit. med. J. 1920. — *Hodgson,* Vitamin deficiency and factors in metabolism relative to the development of rickets. Lancet. 1921. S. 945. — *Howland* und *Marriot,* Quart. J. of med. Vol. 11. 1918. — *Howland* und *Kramer,* Amer. J. of dis. of Child. 22. 1921 u. 1922. — *Dieselben,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. — *Hochsinger, C.,* Rachitis in Pfaundlers u. Schloßmanns Handb. d. Kinderh. 1923. — *Hutchison, H. S.,* Quarter. J. med. J. 1922. p. 167 u. Brit. med. J. 1922. p. 659. — *Huldschinsky,* Ztschr. f. orthop. Chir. Bd. 39—42. D. med. Wschr. 1919. Nr. 26. 1920. Nr. 6. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 26. Strahlentherapie. Bd. 11. 1920. — *Iscovesco, H.,* Lecithide contenue dans l'huile de foie de morue. Compt. rendu de soc. de biologie. I. 34. II. 74. II. 117. 1913. 10. u. 17. janv. 1914. — *Iscovesco,* Revue de gynéc. et chirurg. abdom. 1919. 22. — *Jundell,* Ätiologie und Behandlung der Rachitis. Hygiea. Nov. 30. 1921. — *Kassowitz,* Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis. Wien. med. Jahrb. 1879. 80. 81. 84. — *Klotz, M.,* Berl. kl. Wschr. 1921. — *Derselbe,* Die Rachitis. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 24. 1923. Literatur. — *Mc Collum, Simmonds,*

Parson, Shipley a. *Park*, The production of rachitis and similar diseases in the rat by defective diets. Journ. of biolog. Chem. Vol. 45. Nr. 2. 1921. — *Dieselben*, The effect of cod liveroil administred to rats with experimental rickets. Ebenda. — *Mc Collum, Simmonds, Shipley* a. *Park*, The production of rickets by diets low in Phosphor and fatsoluble A. J. biol. Chem. 1921. Bd. 47. 507. — *Dieselben*, A delicate biolog. test for Ca depositing substances. J. biolog. Chem. 1922. 51. S. 61. — *Mc Collum*, und *H. Simmonds*. The effect of starvation on the healing of rickets. John Hopkins Hosp. Bull. Jan. 1922. — *Mc Collum, Simmonds, Becker, Shipley*, Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes Calcium deposition. J. of biol. Chem. Vol. 53. 1922. — *Mellanby, E.*, An experimental investigation on rickets. Lancet. 1919. March. — *Derselbe*, Experimental Rickets. London 1921. Medical Research Committee. Special reports. Series No. 61. — *Derselbe*, Discussion on the etiology of rickets. Brit. med. J. 1922. II. p. 852. — *Meyer, L. F.*, Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Ztschr. 1908. 12. 422. — *Möller, M.*, Der Einfluß des Lichtes auf die Haut im gesunden und krankhaften Zustand. Stuttgart 1900. — *v. Noorden*. Über Phosphorsäure in der Kost und als Medikament. Therap. Halbmonatsschr. 1921. H. 344. — *Orgler*, Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Mtsschr. f. Kinderh. 1911. 10. 373. — *Paton Noël, Rickets*, A theory of the metabolic disturbances and of its association with tetany. Brit. med. J. 1922. Vol. I. S. 379. — *Pincussen, L.*, und *Momferratos Floros*, Bioch. Ztschr. 1921. S. 86. — *Raczynski, J.*, Recherches experimentales sur le manque d'action du soleil comme cause du rachitisme. C. r. de l'assoc. internat. de pédiatrie. I. Congrès. Paris 1912. — *Raudnitz*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 45. Nr. 87. — *Rothberg*, Über den Einfluß der organ. Komponente auf den Kalkansatz künstlich genährter Säuglinge. Jahrb. f. Kinderh. 190. 66. 69. — *Rößle, R.*, Wachstumspathologie im Kindesalter. Mtsschr. f. Kinderh. 1923. Bd. 24. H. 4 u. 5. — *Derselbe*, Wachstum und Altern. München 1923. — *Schabad*, Zur Frage vom Wesen der günstigen Wirkung des Lebertrans. Mtsschr. f. Kinderh. XI. 1912. — *Derselbe*, Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Arch. f. Kinderh. 1910. 52. 53. 54. — *Derselbe*, Der Phosphor in der Therapie der Rachitis. Ztschr. f. kl. Med. 1909. 67. S. 454. 68. 69. — *Schloß, E.*, Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderh. 1917. Bd. 15. — *Seitz, L.*, *Wintz, H.*, und *L. Fingerhut*, Über die biolog. Funktion des Corp. luteum. M. med. Wschr. 1914. H. 31. — *Stöltzner, W.*, Zur Behandlung der Rachitis mit Lebertran. M. med. Wschr. 1921. S. 272. — *Derselbe*, Die Rachitis als Avitaminose. M. med. Wschr. 1921. S. 1481. — *Wengraff*, Rachitis und Wachstum. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 34. (1—4.) — *Wieland, E.*, Die rachitische Wachstumsstörung des Skeletts. Handb. d. allg. Path. und path. Anat. des Kindesalters. v. Brüning und Schwalbe. II. Bd. I. Abt.

XI.

Beitrag zur Pathogenese des Icterus gravis neonatorum.

Von

Dr. WALTHER HOFFMANN,

St. Gallen.

Einen wichtigen Fortschritt in der Erforschung des Ikterus haben uns die Arbeiten *Hymans van der Bergh* gebracht. Mit Hilfe seiner Gallenfarbstoffproben wies er nach, daß das Bilirubin im Serum in zwei Modifikationen auftreten kann, und daß es durch deren Feststellung gelingt, die Fälle von Ikterus mit Gallenstauung von denjenigen ohne Gallenstauung zu trennen. Die letzteren Fälle sind durch das Vorhandensein des sogenannten funktionellen oder anhepatischen Bilirubins gekennzeichnet, das durch Blutzerfall in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems entstehen, die Leberzellen noch nicht passiert haben soll, und das die positive Diazoprobe erst nach Vorbehandlung mit Alkohol ergibt, während das Bilirubin des Stauungsikterus schon bei der direkten Diazoprobe sofortige Rotfärbung zeigt.

So konnte *Lepehne*[1]) auf Grund der Hymans van der Berghschen Untersuchungsmethode den Icterus neonatorum in die Gruppe des hämolytischen Ikterus weisen.

Beim Icterus gravis der Neugeborenen jedoch scheint es ihm viel wahrscheinlicher, daß es sich um einen Stauungsikterus handle. Er hält es für möglich, daß hier zwei Untergruppen unterschieden werden müssen: 1. die habituelle, familiäre Form, die von *Hart*[2]), *Yllpö*[3]) und *Pfannenstiel*[4]) nur als Steigerung des Icterus neonatorum ohne infektiöse Grundlage aufgefaßt wird; 2. die septische Form.

Der von *Lagrèze* zuerst beschriebene familiäre Ikterus der Neugeborenen charakterisiert sich nach *Pfannenstiels* eingehender Darstellung folgendermaßen: schon am ersten Tag auftretender, rasch zunehmender Ikterus bei ausgetragenen, kräftigen Kindern; reichliches Vorkommen gelösten Gallenfarbstoffes im Urin, gallig gefärbte, oft dyspeptische Stühle; oft hämorrhagische Diathese, meningeale Reizerscheinungen, gelb gefärbte, katarrhalische Absonderungen der Schleimhäute der Respirations- und Verdauungsorgane; Fehlen von länger dauernden Temperatursteigerungen.

Knöpfelmacher[5]) jedoch wendet sich gegen diesen Versuch, eine besondere familiäre Form aufzustellen. Er faßt auch die

Fälle *Pfannenstiels,* bei denen letzterer eine infektiöse Grundlage glaubt ablehnen zu müssen, in einleuchtender Argumentierung als septischer Natur auf und nimmt in den Rahmen des septischen Ikterus auch die Buhlsche, die Winckelsche Krankheit, die von *Laroyenne* und *Charrin* dargestellte Maladie broncée hématique und die von *Lesage* und *Demelin* als enterale Infektion beschriebenen sporadischen und epidemischen Fälle auf

Während bakteriologische Untersuchungen teils negative (*Yllpö, Hart* usw.), zum großen Teil jedoch positive Anhaltspunkte für eine infektiöse Grundlage ergaben, so „liegen bisher qualitative Blutuntersuchungen noch nicht vor. Jedenfalls bedarf die Frage des Icterus neonatorum gravis noch einer weiteren Durchforschung" (*Lepehne*). Es verlohnt sich vielleicht darum, folgende Beobachtung wiederzugeben. Bei der Bearbeitung dieses Falles bin ich Herrn Dr. *M. Hausmann* für Unterstützung und wertvollen Rat sehr zu Dank verpflichtet.

Eltern und 1½ jähriger Bruder sind gesund. Eine Schwester der Mutter litt mit 9 Jahren an kurzdauernder Gelbsucht. Sonst waren in der Verwandtschaft keine Gelbsuchtsfälle zu verzeichnen. Ein Jahr vor der Geburt des Patienten Abortus mit 3 Monaten. Schwangerschaft und Geburt des Patienten (2. April 1923) verliefen normal. Nach der Geburt erkrankte die Mutter an leichter Appendizitis.

Das ausgetragene, normal entwickelte Kind soll schon vom ersten Tage an an Gelbsucht gelitten haben, die immer ausgeprägter wurde. Bereits am zweiten Tage habe es so gelb wie eine Wachsfigur ausgesehen. *Im Alter von zirka 10 Tagen* einmal *Bluterbrechen* und *hellrotes Blut im Stuhl.* Von diesem Zeitpunkt an fiel der Mutter die *auffallend helle Farbe des* von Anfang an *diarrhoischen,* zirka zehnmal täglich entleerten *Stuhles* auf. Seit dem zehnten Lebenstage zunehmendes, sehr starkes Erbrechen und fortschreitende *ausgesprochene Abmagerung,* Schlafsucht. Verlauf stets fieberfrei.

24. April 1923: Aufnahme ins Kinderheim: 3 Wochen altes, abgemagertes Brustkind, 2,56 kg. *Haut und Skleren stark dunkelgrüngelb.*

Herzaktion regelmäßig 128, Atmung durch den Mund (Adenoide) 24, Analtemperatur 36,2°, Herz, Lungen o. B. Abdomen nicht aufgetrieben. *Milz in der Mammillarlinie 1½, Leber 2 querfingerbreit vorragend.* Leber von derber Konsistenz, scharfrandig. Nervensystem o. B.

Der *gelbe, dünne, schleimige Stuhl* enthält einzelne abgegrenzte Klumpen frischen Blutes und mikroskopisch reichlich Fetttropfen.

Im *dunkelbernsteingelben, klaren Urin* finden sich ganz vereinzelte Leukozyten, sehr spärliche, runde Epithelien und einzelne intensiv gelbe Schollen.

Gmelinsche Probe stark +.
Urobilin —.
Urobilinogenprobe auch beim Erwärmen —.
Diazo —.
Blut: *Erythrozyten 2,1 Millionen,* Leukozyten 12200.
Polynukl. Neutrophile 32%,
Lymphozyten 60½%,
Eosinophile 1½%,
Myelozyten ½%,
Große Mononukl. und Übergangsformen 5½%.

Reichlich kernhaltige Erythrozyten, vereinzelte Megaloblasten. Deutliche Anisozytose und Polychromasie. Die *Leukozyten zeigen toxische Kernveränderungen* (plumpe Segmentierung, zum Teil pyknotische Färbung und gröbere Protoplasmagranulierung). Bei der Blutentnahme stark verlängerte Nachblutungszeit.

Bei abgerahmter Frauenmilch werden die *Stühle* seltener, gebunden, sind jedoch immer noch stark schleimig. Ihre Farbe wird *grasgrün*. Urobilin —, *Bilirubin* +++, *mikroskopisch: Schleim, Leukozyten, Epithelien*, Fetttropfen, Blut —.

Die sichtliche Besserung des Allgemeinbefindens hält nach vorübergehender dyspeptischer Verschlimmerung mit stark spritzenden, stinkenden Stühlen und Gewichtssturz bis 2,2 kg an. *Parallel mit der Besserung der Stuhlbeschaffenheit beginnt der Ikterus langsam abzunehmen;* besonders deutlich war dies beim Übergang zu abgerahmter Frauenmilch. Das Gewicht steigt ganz allmählich.

Blutuntersuchung am 8. Mai: *2,19 Millionen Erythrozyten.*

Resistenz der gewaschenen Erythrozyten: *H_1 0,53 % NaCl,*
H_2 0,45—5 % NaCl,
H_3 0,25 % NaCl.

Das stark gelb gefärbte Serum zeigt sowohl bei der direkten wie bei der indirekten Diazoprobe nach Hymans van den Bergh *prompte Reaktion*. Wassermann —.

In der Nähe der Inzisionsstelle für die Blutentnahme an der rechten Ferse entwickelte sich trotz sorgfältigen Verbindens ein langdauernder, kleiner, subkutaner *Abszeß*, dessen Eiter kulturell *ausschließlich Kolibazillen* enthielt.

Die Dauer des manifesten Ikterus betrug von der Geburt an gerechnet ca. 7—8 Wochen; auch nachher zeigte die Gesichtsfarbe des Kindes noch monatelang einen leicht gelblich-graugrünen Ton. Der Urin ist auch jetzt noch (im Alter von 5 Monaten) trotz negativer Gallenfarbstoffreaktion im Vergleich zum Urin anderer gleichaltriger Brustkinder eine geringe Spur gelblicher und der Stuhl ein wenig heller.

Blutuntersuchung am 15. Juni (nach Verschwinden des Ikterus):

Hämoglobin 84 %. Erythrozyten 2,8 Millionen, noch mäßige Anisozytose, keine Polychromasie mehr; keine kernhaltigen Erythrozyten mehr.

Leukozyten 11000.
Polynukl. Neutrophile 24½ %,
Lymphozyten 56 %,
Eosinophile 12 %,
Große Mononukl. und Übergangsformen 6 %,
Mastzellen 1½ %.

16. August: Hämoglobin 73 %. Erythrozyten 3,92 Millionen. Reichlich Blutplättchen.

Leukozyten 7000.
Polynukl. Neutrophile 32 %,
Lymphozyten 58½ %,
Eosinophile 2 %,
Große Mononukl. und Übergangsformen 7½ %.
Resistenz der gewaschenen Erythrozyten: *H_1 0,52 % NaCl,*
H_2 0,47—0,45 % NaCl,
H_3 0,26 % NaCl.

Eine Probe auf hämoklasische Krise am 11. September ergab 20 Minuten nach 180 g Vollmilch ein Ansteigen der Leukozytenzahl von 5600 auf 6700 und eine Vermehrung der Lymphozyten von 52½ % auf 63½ % auf Kosten der Polynukleären. Die Lymphozytenvermehrung, sowie eine leicht positive Lävuloseprobe deuten darauf hin, daß auch jetzt noch eine gewisse Leberschädignug vorhanden ist.

Das normal gefärbte Serum ergibt am 16. August bei der direkten Bilirubinprobe eine negative Reaktion, bei der indirekten erst nach längerer Zeit eine ganz schwache Lilafärbung. Die Milz hat an Größe etwas abgenommen, sie ragt jedoch jetzt noch (im Alter von 5 Monaten) einquerfingerbreit unter dem Brustkorbrand hervor, die Leber in der Mammillarlinie zweiquerfingerbreit.

Was die Konstitution des Säuglings anbetrifft, muß hervorgehoben werden, daß es sich um ein *hypotrophisches Kind* handelt, das trotz genügender Ernährung mit steigender Menge Frauenmilch und späteren Zulagen nur sehr langsame Gewichtszunahmen zeigte (mit 5 Monaten 3,3 kg).

Die in den ersten 6 Lebenswochen vorhandenen *Untertemperaturen* machten zwar mit der Besserung des Ikterus normaleren Temperaturen Platz; aber auch jetzt noch ist das Kind gegen Kälte sehr empfindlich und reagiert dabei rasch mit leichter zyanotischer Verfärbung. Es muß deshalb immer noch etwas wärmer gebadet werden als andere Säuglinge. Seit dem Alter von 3 Monaten zeigten sich Manifestationen exsudativer Diathese: Intertrigo der Halsfalten, Ohrrhagaden, sowie leichter Gneis.

Der Ausfall der Diazoprobe zeigte, daß sowohl hepatisches wie anhepatisches Bilirubin im Serum vorhanden war; eine ausschließlich hämolytische Entstehung des Ikterus analog dem physiologischen Ikterus der Neugeborenen muß hier somit abgewiesen werden. Ein mechanischer Ikterus ist durch die prompte direkte Diazoreaktion sicher erwiesen; es stimmt dieser wohl erstmals nach der Methode Hymans van der Bergh untersuchte Fall demnach mit der Annahme *Lepehnes* überein, daß es sich hier um Stauungsikterus handle. Allerdings muß in dem vorliegenden Falle daneben auch noch eine ausgesprochene hämolytische Komponente angenommen werden. Es liegt also *in unserem Falle eine Kombination von partiellem Stauungsikterus mit hämolytischem Ikterus* vor.

Die Tatsache des Vorhandenseins von hepatischem Bilirubin im Serum beim Icterus gravis erklärt, warum hier im Gegensatz zum physiologischen Ikterus der Neugeborenen und zum reinen hämolytischen Ikterus reichlich Gallenfarbstoff im

Urin auftritt, da die Nieren nur für das hepatische Bilirubin des Stauungsikterus durchlässig zu sein scheinen.

Als Ursache der Gallenstauung dürfen wir bei unserer Patientin wohl eine enterogene Infektion der Gallenwege analog den Verhältnissen beim katarrhalischen Ikterus annehmen, möglicherweise aufgepfropft auf einen gewöhnlichen Icterus neonatorum. Die Stühle waren vom 10. Tage weg hell, wurden dann allerdings auf der Höhe der Krankheit intensiv grün. Nach der Heilung bestanden dann noch monatelang etwas hellere Stühle, als wir es normalerweise bei Frauenmilchernährung zu sehen gewohnt sind.

Am überzeugendsten für eine enterale Infektion spricht der auffallende Parallelismus der ikterischen mit den dyspeptischen Erscheinungen. Sowie es gelang, durch entsprechende Diät und Maßnahmen die diarrhoischen, stinkenden Stühle zu bessern, begann auch der Ikterus zurückzugehen. Auch der Befund von Leukozyten und Darmepithelien in den dyspeptischen Stühlen spricht in diesem Sinne.

Ob es sich um eine septische Allgemeininfektion gehandelt hat, wage ich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Trotz fehlenden Fiebers könnten hierfür die Melaena, das blutige Erbrechen am 10. Lebenstage, die Milzschwellung, der allerdings spärliche Befund von Leukozyten und Epithelien im Urin, die toxischen Veränderungen der Leukozyten im Blut und vielleicht auch der Koliabszeß in der Nähe der Ferseninzision herangezogen werden. Für letzteren kommt jedoch auch eine äußere Infektion in Betracht.

Hervorzuheben ist jedenfalls die wichtige Rolle der Darminfektion, wie ja auch *Pfannenstiel, Knöpfelmacher, Lesage* und *Demelin* das Bestehen von Darmkatarrhen beim Icterus gravis betonen.

Nicht zu vernachlässigen ist die hämolytische Komponente in unserem Krankheitsbild, die in der starken Erythrozytenverminderung bei relativ hohem Hämoglobingehalt, der Polychromasie, Anisozytose, den vielen kernhaltigen Erythrozyten, der Pleiochromie der Stühle auf der Höhe des Krankheitsbildes zum Ausdruck kommt. Auch die leichte Verminderung der Resistenz der Erythrozyten kann hier erwähnt werden.

Ob diese hämolytischen Erscheinungen einer septischen Infektion zugeschrieben werden müssen oder lediglich eine Steigerung des physiologischen Icterus neonatorum darstellen, sei dahingestellt. Die erstere Annahme ist nicht unwahrscheinlich, beobachtet man doch gerade beim septischen Ikterus wie in unserem Falle sehr oft eine Kombination von toxisch infektiös

bedingter partieller Gallenstauung mit hämolytischen Vorgängen.

Ein wichtiges Moment in der Pathogenes des Icterus gravis der Neugeborenen spielen wohl konstitutionelle Verhältnisse. Es ist gewiß kein Zufall, daß es sich bei unserem Patienten um ein Kind handelte, das später ausgesprochene Zeichen der exsudativ lymphatischen Diathese aufwies. In diesem Zusammenhang darf erwähnt werden, daß auch *Pfannenstiel* zu den charakteristischen Eigenschaften des „habituellen" Icterus gravis neonatorum Neigung zu Transsudationen in die serösen Höhlen sowie Schleimhautkatarrhe des Respirations- und Digestionsapparates zählt.

Beim katarrhalischen Ikterus ist mir schon lange die Bedeutung der exsudativ-lymphatischen Diathese aufgefallen, da ich beobachtete, daß es sich fast stets um Kinder mit Erscheinungen dieser abnormen Konstitution handelte. Neben der geringeren Resistenz gegenüber Infektionen kommt bei diesen Individuen wohl auch die ausgesprochene Neigung zu entzündlichen Schwellungszuständen der Schleimhäute in Betracht, welche natürlich für die Entstehung eines Stauungsikterus von Belang sein können.

Auch *Eppinger*[6]) nimmt auf Grund von zwei Sektionsbefunden für einen Teil der katarrhalischen Ikterusfälle eine entzündliche Schwellung des lymphatischen Gewebes an, das sich schon normalerweise, allerdings in individuell sehr verschiedener Stärke, gleichsam als Tonsille in der Wandung des Choledochus in der Papilla Vateri vorfindet. Wie beim katarrhalischen Ikterus so genügt auch beim Icterus gravis des Neugeborenen sicherlich nicht nur die Infektion zum Zustandekommen des Krankheitsbildes, sondern es bedarf auch hier einer konstitutionellen Bereitschaft. Auch beim gewöhnlichen Icterus neonatorum ist von *Abeles*[7]), der das ausgesprochen familiäre Vorkommen beobachtete, auf dieses Moment hingewiesen worden. Aus dieser Anschauung heraus gelingt es auch, das „habituelle" Auftreten des Icterus gravis bei verschiedenen Kindern ein und derselben Familie zu erklären, ohne deswegen ein eigenes Krankheitsbild aufstellen zu müssen.

Literaturverzeichnis.

[1]) Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 20. S. 234. — [2]) Berl. kl. Wschr. 1917. Nr. 3. — [3]) M. m. Wschr. 1918. Nr. 4. — [4]) M. m. Wschr. 1908. Nr. 42 — [5]) Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 5. — [6]) *Kraus* u. *Brugsch*, Handb. d. inn. Med. Bd. VI, 2. Hälfte. — [7]) Med. Kl. 1915. Nr. 48.

XII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

Über Anaemia perniciosa und Perniciosa-ähnliche Anämien im Kindesalter.

Von

Dr. A. HOTZ.

Die perniziöse Anämie gilt im Kindesalter als eine äußerst seltene Krankheit. So berichtet z. B. *Näegeli* nur über drei ihm bekannte sichere Fälle. Einer derselben wurde in unserer Klinik beobachtet und die Diagnose durch Prof. *Näegeli* selbst bestätigt. Er soll in dieser Arbeit als typischer Fall von perniziöser Anämie beschrieben werden.

Es sind uns in den letzten zwei Jahren weitere zwei Fälle schwerer Anämie bei Kindern zu Gesicht gekommen, die als Perniciosa-ähnliche Anämien zu bezeichnen sind. Der eine derselben kam ad exitum. Auch die Sektion ergab einen Befund, wie er bei perniziöser Anämie gefunden wird. Diese Beobachtung wird von pathologisch-anatomischer Seite bearbeitet und beschrieben werden, und ich will dieser Publikation nicht vorgreifen[1]). Gleichzeitig mit diesem Fall lag ein zweites Kind mit schwerer Anämie auf der Klinik, das sich heute noch in ganz wesentlich gebessertem Zustande daselbst befindet, und das, wenigstens eine Zeitlang das Blutbild der perniziösen Anämie aufwies. Bemerkenswerterweise handelt es sich beidemal um Kinder, die das typische Bild des *Herterschen Infantilismus* darboten. Nun sind Anämien, leichtere und schwerere, bei dieser Krankheit ja wohl bekannt und wohl so gut wie immer vorhanden; aber ich konnte in der Literatur nichts darüber finden, daß Anämien vom Perniciosa-Typus bei Herterscher Krankheit beobachtet worden sind.

Von 19 hämatologisch untersuchten Fällen von Herterscher Krankheit der Züricher Kinderklinik wiesen 15 eine deutliche

---

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Diese Arbeit ist inzwischen erschienen: Siehe Schweiz. med. Wschr. 1923. Nr. 48: *Dietrich Vischer,* Perniziöse Anämie im frühen Kindesalter.

Anämie auf mit einem Färbeindex fast immer unter 1, meistens von 0,7 bis 0,9, aber auch tiefer bis 0,4, nur in einem Fall betrug er über 1 (1,1). Das Hämoglobin sank nie unter 30 %, die Zahl der Erythrozyten nie unter 3 Millionen.

Es bestehen aber im klinischen Bild und im Verlauf der Anämien vom Typus perniciosus bei Herterscher Erkrankung bemerkenswerte Unterschiede gegenüber der typischen, echten Anaemia perniciosa, wie wir ihn in einem Fall zu beschreiben in der Lage sind, die uns, wenigstens in einem Fall, mit großer Wahrscheinlichkeit dafür zu sprechen scheinen, daß es sich um eine besondere Anämieform vom Typus der Perniciosa handelt, obschon das Blutbild, wie bereits erwähnt, längere Zeit nicht von demjenigen der Anaemia perniciosa vera zu unterscheiden war.

Beobachtung 1. Anaemia perniciosa. Anna K., 11 Jahre alt, ins Kinderspital aufgenommen am 17. 4. 1918. *Familienanamnese* o. B. Geburtsgewicht $3^1/_2$ kg. 2 Wochen gestillt, dann künstlich ernährt. Entwickelte sich gut. Mit 3 Jahren *Bronchialkatarrh,* mit 9 Jahren *Lungen- und Brustfellentzündung.* Erholte sich nur langsam, *war immer etwas blaß,* aber lange nicht wie jetzt. Vom 3. Jahr an *eitrige Entzündung des Nagelbettes* beider Daumen, seit einem Jahr auch des Mittelfingers. Zuerst bestand die Eiterung an den Daumennägeln nur im Sommer, seit einigen Jahren auch im Winter. Behandlung durch einen Dermatologen mit Arsen und Salben war ohne Erfolg.

Im Winter 1917/18 hatte das Mädchen *hie und da einen* bis einige Tage *Fieber* und *Durchfall.* Seit Beginn des Frühjahrs ist das Mädchen *blässer* als früher, wurde *matt,* hatte *heftigen Juckreiz in der Vagina,* der jetzt wieder verschwunden sei. Anfangs März wieder 1 Tag Durchfall und *Bauchweh* mit *Brechen. Temp. 40⁰.* Sonst war der Stuhl immer gut. Pat. *geht schon 1 Jahr nicht mehr zur Schule.* Wurde vor zirka 1 Jahr wegen *Oxyuren* mit Pulvern und Knoblauchklystieren behandelt.

Im 1. Lebensjahr *Paraffineinspritzung* wegen Nabelbruch. Gute Heilung.

Wird wegen der zunehmenden Blässe und Müdigkeit in die Klinik gebracht.

Status praesens: Gut entwickeltes Mädchen in gutem Ernährungszustand von *hochgradiger, fast durchscheinender Blässe.* An Ellenbogen und Tibien einige *blaue Flecken* (Suggilationen).

Die *Zunge* ist sehr blaß, hat etwas *gelatinöses Aussehen* und ist den Rändern entlang wie gekerbt (Eindrücke der Zähne).

Herz: leicht vergrößert. *Systolisches Geräusch* mit Maximum über der Pulmonalis. 2. P.T. verstärkt. Puls kräftig, regelmäßig.

Lungen frei.

Leber und Milz nicht zu fühlen.

Beide *Daumennägel und derjenige des rechten Mittelfingers sehr dick, von tiefen Querfurchen durchzogen, Nagelbett verdickt, bläulichrot.*

Drüsen: nicht merklich vergrößert, nicht druckempfindlich.

Knochen gut gebaut, fest, nicht druckempfindlich.

Nervensystem o. B.

Temp. 37,7.

Augenhintergrund: Gefäße hell, durchscheinend, dünn, sonst o. B.

Urin: Alb. — Sacch. — Diazo. — Azeton — *Urobilinogen* +.

Stuhl: Keine Parasiteneier.

Pirquet und Wassermann negativ.

Blut: Erythrozyten 1320000, Hämoglobin 30 Sahli, Färbeindex: 1,1, Leukoz. 7800, Polyz. 42½%, Iy. 44¼%, Monoz. 2%, Eos. 1%, Mastz. ¼%.

Auf 400 Leukozyten 2 Megaloblasten, sehr zahlreiche, stark und homogen gefärbte Megalozyten. Einzelne punktierte und polychromatische Erythrozyten. Mikrozyten. Aniso-Poikilozytose. Einzelne Jollykörper.

Blutplättchen spärlich, darunter auffallend große Formen.

Leukozytenkerne stark segmentiert, Blutserum, bernsteinfarben.

Verlauf: In den ersten Tagen waren Befinden und Appetit ordentlich, dann trat eine *Verschlimmerung* ein. Das Kind wurde *matter*, der Appetit wurde schlechter, von Zeit zu Zeit *Brechen* und etwas *Nasenbluten*. Die *Blässe wurde immer erschreckender;* im Gesicht, namentlich an der Nase trat immer deutlicher ein *strohgelber Farbenton* in Erscheinung. Die *Temperatur*, die bisher nur leicht febril gewesen war, stieg nach 10 Tagen *auf 38,5—39*. Am 2. Fiebertag trat ein *Herpes labialis* auf. Die *Patellarreflexe wurden schwächer*. Sensibilitätsstörungen ließen sich nicht nachweisen, ebensowenig Druckempfindlichkeit der Knochen.

Schon am 1. Fiebertag (27. 4.) war wegen der zunehmenden Anämie eine *Blutinjektion* von 8 ccm gemacht worden. Am 29. 4. wurde mit *Arsentherapie* begonnen. Aber Pat. wurde zusehends blasser und schwächer. Am 6. Mai 2. Blutinjektion. In den nächsten Tagen trat nun *rasch eine ganz erhebliche Besserung* im Zustand der Pat. ein. Das Mädchen bekam ein frischeres, weniger blasses Aussehen, wurde zusehends munterer und aß von Tag zu Tag mit besserem Appetit. Das *Herzgeräusch*, offenbar anämischer Natur, *verschwand* mit der Zeit fast ganz; die *Patellarreflexe nahmen normale Stärke an*. Die *Zunge* bekam wieder ein *fast normales Aussehen*. Das *Fieber fiel lytisch* ab und verschwand Mitte Mai vollständig. Das einzige, was so gut wie *unverändert* blieb, waren die *Veränderungen an den Fingernägeln*. Starke Gewichtszunahme.

Das Verhalten des Blutes in der geschilderten Krankheitsperiode entsprach genau dem übrigen Verlauf. Solange die Verschlimmerung andauerte, nahm auch die Anämie zu, und bei eintretender Besserung ging sie in raschem Tempo zurück. Es trat eine *typische und vollständige Remission* ein; ja die Werte der Erythrozyten und des Hämoglobins schossen sogar über die Normalwerte hinaus. Das Blut wurde vom Spitaleintritt an bis Mitte Juni 1—2mal wöchentlich, von da bis zum Austritt in etwas größeren Zwischenräumen untersucht. Das Ergebnis dieser fortlaufenden Untersuchungen ist in bezug auf die wichtigsten Befunde in Fig. 1 graphisch dargestellt.

Das Bild ist ein durchaus charakteristisches: Der *Färbeindex* ist stets *hoch*. Zur Zeit des Absinkens der Erythrozyten und des Hämoglobins ist die Zahl der Eosinophilen, und was besonders charakteristisch ist, der *Mononukleären sehr niedrig*. Es finden sich *in mäßiger Zahl Megalo- und Normoblasten*. Bei einsetzender Remission steigen die Eosinophilen und namentlich die Mononukleären an; auch die Normoblasten und Megaloblasten machen diesen Anstieg ganz kurze Zeit mit, um dann aber sehr rasch vollständig aus dem Blut zu verschwinden. Die *Gesamtzahl der Leukozyten* ist während des ganzen Krankheitsverlaufs *niedrig* und erreicht nur selten normale Werte.

Einige bemerkenswerte Befunde, die aus der Abbildung nicht zu ersehen sind, wären ferner noch: Myelozyten in der Menge von $^1/_2$—$2^1/_2$ %; sie verschwanden gegen den Höhepunkt der Remission vollständig. Stets *kleine Zahl von Blutplättchen* mit *Riesenformen.*

Das Mädchen trat am 16. 6. 1918 aus der Klinik aus, blieb aber noch einige Zeit ambulant in unserer Beobachtung. Wie bereits erwähnt, stiegen Hämoglobin und Erythrozyten noch eine Zeitlang an, sogar auf übernormale Werte. In der Zeit des Maximums derselben blieb dann der Färbeindex etwas

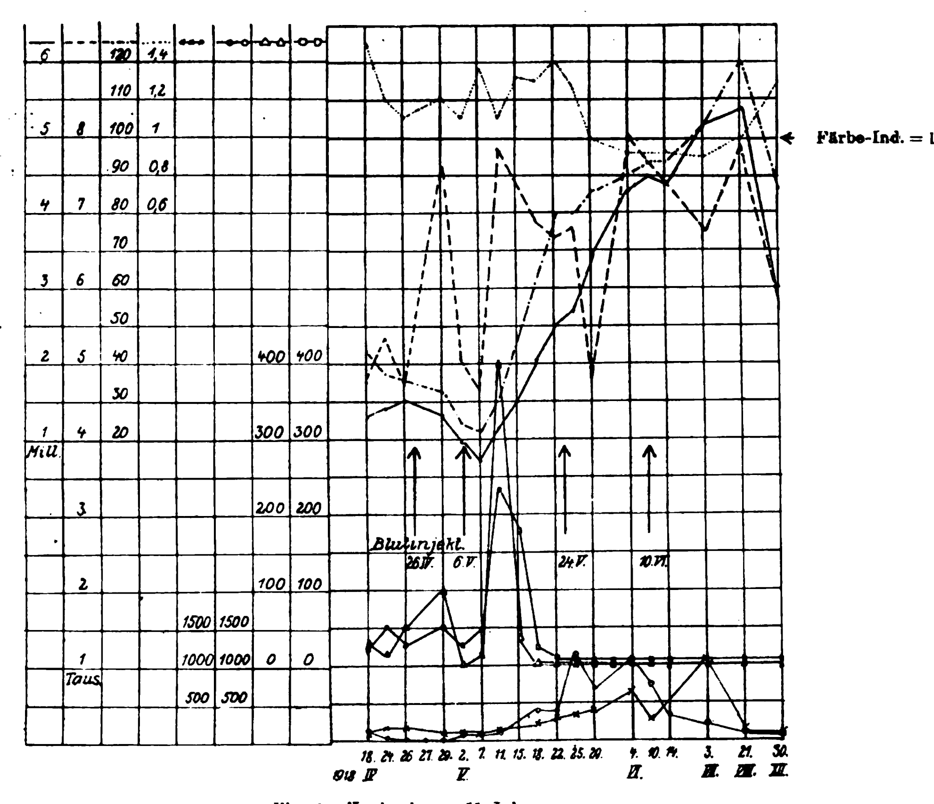


Fig. 1. Koch, Anna, 11 Jahre.

- - - Erythroz. - - - Leukoz. ----- Hämglb. %. ······ Färbe-Ind. ××× Eosinoph. o-o-o Monoz. Δ-Δ-Δ Meg. Blast. □-□-□ Norm, Bl.

zurück. Bemerkenswert erscheint mir das Verhalten der Eosinophilen und Mononukleären in dieser Zeit: Sie zeigen nämlich schon ein deutliches Absinken, was vielleicht prognostisch nicht ohne Bedeutung ist, da sie als Einleitung zu einer Phase der Verschlimmerung betrachtet werden können, die bald darauf eintrat, und von der sich das Mädchen, wie wir sehen werden, nicht mehr erholen sollte.

Zur Zeit des *Höhepunktes der Remission* (21. 8.) waren *keine pathologischen Blutzellen mehr* zu sehen. Auffällig war nur noch eine leichte Anisozytose und eine geringe Zahl von Blutplättchen. Auch die Megalozytose, die noch weit in die Remission hinein ausgesprochen war, verschwand so gut wie vollständig.

Was den übrigen Befund nach Spitalentlassung anbetrifft, so ging es dem Mädchen zunächst längere Zeit sehr gut. In den ersten Wochen schwollen abends die Knöchel noch etwas an. Am 3. Juli wurde von uns noch eine leichte Randkerbung der Zunge notiert; dann verschwand auch dieses letzte Symptom ganz, so daß an der letzten ambulanten Kontrolluntersuchung am 21. 8. tatsächlich *klinisch nichts Pathologisches an dem Mädchen mehr zu sehen war.*

Es war nun bis Mitte Oktober vollkommen munter, sah blühend aus und machte einen so gesunden Eindruck, daß es schwer war, den Eltern verständlich zu machen, daß ein zu großer Optimismus nicht am Platze sei. *Dann wurde das Mädchen aber wieder matter und blässer,* wollte nicht mehr gern spazieren, saß herum, und verlor den Appetit. Es trat *wieder heftiger Juckreiz in der Vagina* auf, wie zu Beginn der ersten Erkrankung. Nach zirka 4 Wochen verschwand der Juckreiz; die anderen Symptome aber nahmen weiter zu. Seit Mitte Dezember wieder Übelkeit und Brechen morgens früh, Temperatur bis 38, Stuhl manchmal breiförmig.

Am 30. 12. hatten wir Gelegenheit, Patientin wieder zu sehen. Sie war sehr blaß und matt und hatte sichtlich abgenommen.

Wiederaufnahme in die Klinik am 31. 1. 1919.

Der nun erhobene Befund deckte sich fast genau mit dem Aufnahmestatus des ersten Spitalaufenthaltes, nur waren *diesmal keine Hautblutungen* nachweisbar.

Blut: Hämoglobin 44%, Erythroz. 1620000, F.I. 1,36%, Leukoz. 6100, Polyn. 48%, Eos. 3%, Mastz. 0,3%, Lymphoz. 48,3%, Monoz. 0,0%, Myeloz. 1%, Myeloblasten 0,3%.

Auf 300 Erythrozyten 1 Megaloblast und 2 Normoblasten. Anisopoikilozytose. Zahlreiche Megalozyten, auch viele Mikrozyten.

Verlauf: Langsame Verschlimmerung des Zustandes. Zunehmende Blässe. Abnahme des Appetits. Übelkeiten und Nasenbluten traten auf. Das Allgemeinbefinden war etwas wechselnd. Die Temperaturen waren subfebril bis mäßig stark fieberhaft (38,5). Am 9. 4. *Herpes an der Oberlippe* bei 38,2 Temperatur. *Von nun an starke Verschlimmerung,* zunehmende Blässe und Mattigkeit. Am 14. 4., da keine Mittel mehr helfen wollten, Entlassung.

Das *Blutbild zeigte stets den typischen Befund der perniziösen Anämie,* wie während der ersten Phase der Krankheit. Im ganzen wurden diesmal 19 Blutstaten in ziemlich regelmäßigen Zwischenräumen gemacht. Die Zahl der Roten bewegte sich fast immer zwischen 1 und 1,5 Millionen. Nur Ende Februar bis anfangs März und in den letzten Tagen des Spitalaufenthaltes sanken sie unter eine Million bis gegen 800000. Färbeindex: 1—1,5.. Immer leichte bis ausgesprochene Leukopenie. Megaloblasten und Normoblasten waren fast in jedem Blutbild, wenn auch nur in kleiner Zahl, zu finden. Die Monozyten fehlten manchmal ganz, waren meistens unter 1% und stiegen im Maximum auf 2,6%. Eosinophile 1—3%, 1mal 5%. Blutplättchen spärlich.

Zu Hause unter *Hinzutritt von pronchopneumonischen Erscheinungen und Herzschwäche rascher Zerfall. Exitus* am 30. 4. Eine Autopsie konnte leider nicht gemacht werden.

Zusammenfassung.

Ein elfjähriges, bis dahin ganz gesundes Mädchen erkrankt schleichend mit gelegentlichem Fieber und Durchfall. Mit der

Zeit macht sich eine zunehmende Blässe, Mattigkeit und Appetitlosigkeit bemerkbar. Es tritt Juckreiz in der Vagina auf, der nach einigen Wochen wieder verschwindet. Brechen und Bauchweh kommen hinzu.

Die Untersuchung ergibt bei gutem Ernährungszustand hochgradige Blässe, einige Hautblutungen, gelatinös veränderte Zunge, systolisches Herzgeräusch, Fehlen von Leber- und Milzschwellung, sowie von Drüsenschwellungen. Im Urin Urobilinogen. Das Blutbild zeigt den absolut typischen Befund der perniziösen Anämie.

Es tritt nun zunächst eine Verschlimmerung ein, wobei die Blässe einen deutlichen Stich ins Strohgelbe annimmt, die Patellarreflexe werden schwächer. Die bisher subfebrilen Temperaturen werden fieberhaft. Die Anämie wird immer stärker. Bald aber erfolgt, wohl wenigstens teilweise infolge der eingeleiteten Therapie (Arsen, Blutinjektionen) eine rasche Besserung sowohl der klinischen Erscheinungen als des Blutbildes. Es kommt zu einer ausgesprochenen Remission, die sogar zu übernormalen Werten des Hämoglobins und der Erythrozyten führt. Die pathologischen roten und weißen Blutzellen verschwinden so gut wie vollstänig.

Die Patellarreflexe nehmen wieder normale Stärke an. Die gelatinös veränderte Zunge erhält wieder völlig normales Aussehen.

Nachdem das Mädchen einige Monate den Eindruck eines vollständig Gesunden gemacht hatte, beginnt unter den gleichen Symptomen wie das erstemal ein neuer Schub der Krankheit, der klinisch und hämatologisch wieder zum ausgesprochenen Bild der perniziösen Anämie führt.

Die neuerdings eingeleitete Therapie bleibt nun aber so gut wie vollständig erfolglos. Die Krankheit schreitet langsam aber unaufhaltsam fort und führt nach Hinzutritt bronchopneumonischer Erscheinungen zum Exitus.

Beobachtung 2. Anämie von zeitweise perniziösem Charakter bei Herterscher Krankheit. Margrith W., 9½ Jahre, aufgenommen am 22. 11. 1922. *Anamnese:* Vater unbekannt. Mutter in Amerika. Pat. wird von einer Pflegerin aus einem anderen Spital in die Klinik gebracht. Über die Familienanamnese ist nichts zu erfahren. *Seit einiger Zeit* (wie lange?) besteht *starke Ermüdbarkeit, schlechte, voluminöse, breiige, oft fettglänzende, schleimige Stühle,* häufig *Bauchweh.*

Status praesens: Kleines Mädchen (107 cm) in *reduziertem Ernährungszustand.* Gewicht 20 kg. Gesicht ziemlich *blaß und leidend, Haut sonst stark pigmentiert. Haare blond. Mächtig gewölbter Bauch,* in den unteren Partien gedämpft. *Fluktuationsgefühl. X-Beine,* hohles Kreuz, läuft wie eine

Gravide. *Schlaffe Muskeln.* Leber und Milz nicht vergrößert. Keine wesentlichen Drüsenschwellungen. Im *Urin pyelitischer Befund,* aber auch *einige Zylinder.*

Blut: Erythrozyten 5200000, Hämoglobin 55%, Färbeindex 0,72%, Leukozyten 15000, davon Polynukl. 60%, Lymphozyten 28%, Eos. 3,5%, Monoz. 6,9%, Basoph. 0,4%.

Die Untersuchung des *Magensaftes* nach Probefrühstück ergab *freie HCl* = 30. *Gesamtazidität 40—45.*

Im Stuhl *keine Parasiteneier* nachweisbar. *Typische Herterstühle.* Pirquet negativ. Wassermann negativ.

Verlauf: Ziemlich rasche Verschlimmerung des Zustandes, Bauchschmerzen. Immer schlechte Stühle, matt, wenig Appetit, Gewichtsabnahme, Ödeme an den Fußrücken. In der ersten Hälfte des Oktober kommt dazu noch tägliches, hie und da mehrmaliges Erbrechen. Gegen Ende Oktober hört das Brechen auf; aber es treten nun Temperaturerhöhungen ein bis 38,3 bei ganz vorübergehender Gewichtszunahme. Anfangs November steigen die Abendtemperaturen an, und wir haben den *ganzen Monat hindurch ein remittierendes Fieber,* abends meist gegen 39, aber öfters auch gegen 40 und 41. *Dabei sind nun* bemerkenswerterweise *die Stühle fest,* 1mal pro Tag. Die Pyelitis besteht weiter, ist aber nicht schlimmer als früher, so daß es gezwungen erscheinen würde, sie als Ursache des Fiebers zu erklären. Auch das *systologische Herzgeräusch,* das jetzt hörbar ist, ist durch die hochgradige Anämie wohl genügend erklärt. Pat. ist sehr blaß und matt, Appetit ungenügend. Die Gewichtsabnahme hält an.

Ende November werden die Temperaturen subfebril und bleiben so bis anfangs Januar 1923. Das Befinden ändert sich nicht wesentlich, die Stühle sind meist fest, kein Brechen. Gegen Mitte Januar folgt nun eine *2. Periode hohen intermittierenden Fiebers,* die wieder zirka 1 Monat anhält. Blutkulturen negativ. Auch diesmal läßt sich kein Grund für das Fieber nachweisen. Die Temperaturen gehen nun wieder zurück, bleiben subfebril bis anfangs März, und sind seither mit Ausnahme einer kurz dauernden Fieberperiode von einigen Tagen stets normal geblieben.

Seit der 2. Fieberperiode wurde der *Zustand* mit Ausnahme vorübergehender leichter Besserungen *immer schlechter und erreichte seinen Tiefpunkt von Mitte Februar bis Mitte März.* Das Kind war erschreckend blaß und mager, sehr matt und apathisch, hatte Ödeme an den Füßen und im Gesicht, Bauch groß und schlaff, aber immer feste und meist nicht übermäßig große Stühle. Viel Bauchweh. Stimmung deprimiert, ist sehr sensibel, beginnt zu weinen, sobald man es nur berührt.

Gegen Ende März nun merkwürdige *Besserung, fast von einem Tag auf den anderen.* Pat. ist plötzlich psychisch ganz verändert, zeigt wieder Interesse für seine Umgebung, steht allein im Bett auf, unterhält sich mit seinen Nachbarn und zeigt ein frischeres Aussehen.

Nun ging es rasch vorwärts mit der Genesung. Das Mädchen bekam rötere Wangen und guten Appetit. Zunahme des Gewebsturgors. Am 18. 4. zum erstenmal außer Bett.

Am 19. Mai wurde anläßlich einer Röntgenaufnahme der Unterschenkel zur Prüfung der Knochenbeschaffenheit folgender Befund erhoben: Neben einer deutlichen *Osteoporose* findet man als Zufallsbefund eine *ausgesprochene Kalkinkrustation der Arterienwände.* Von der Teilungsstelle der Art. poplitea an sind die beiden Hauptarterien des Unterschenkels fast in der ganzen Aus-

dehnung des Unterschenkels deutlich zu erkennen. Die nun vorgenommene radiologische Untersuchung der Vorderarme ergab denselben Befund für die Art. radialis und ulnaris. Blutdruck schwankend, meist hoch, 120—130 mm Hg.

Die Besserung ging, wenn auch allmählich langsamer, immer vorwärts; Ende August konnte das Mädchen bereits der Schwester in der Küche helfen. Das Mädchen ertrug bald ganz gemischte Nahrung ohne die geringste Störung. Die Stühle sind seit Monaten immer gut. Heute ist an der Patientin noch auffällig eine gewisse Blässe, der große Bauch, die X-Beine, so daß der Erfahrene trotz der guten Darmfunktion und des guten Allgemeinbefindens doch beim Anblick des Mädchens immer noch leicht an Herter denken wird. Die Pyelitis ist ebenfalls geheilt.

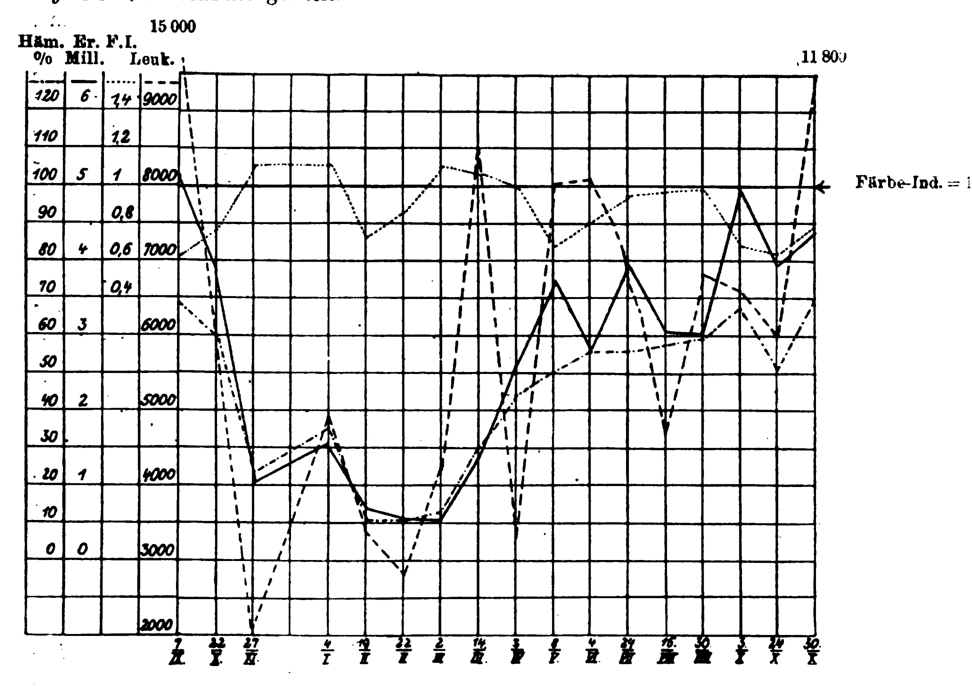


Fig. 2. W., Margrith, 9 Jahre.

Die *Untersuchung des Blutes,* die während der ganzen Krankheit fortlaufend vorgenommen wurde, ergab folgendes: Die erste, am 6. Tag des Spitalaufenthaltes vorgenommene Untersuchung, ergab *das gewöhnliche Bild der sekundären Anämie.* Rote 5,2 Millionen, Hämoglobin 68%, Färbeindex 0,6%. An den Erythrozyten außer der geringen Hämoglobinfüllung nichts besonders Auffälliges. *S. auch Fig. 2,* welche die Erythrozytenzahlen, den Hämoglobingehalt, den Färbeindex und die Zahl der Leukozyten, die während des Krankheitsverlaufes gefunden wurden, angibt.

Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl gingen nun bei steigendem Färbeindex ziemlich rasch herunter; klinisch ging mit der zunehmenden Anämie eine Verschlimmerung des gesamten Krankheitsbildes einher (s. oben).

Am roten Blutbild zeigten sich nun morphologisch bemerkenswerte Veränderungen: Zunächst wurde eine *Aniso-Poikizytose* beobachtet; dann entwickelte sich eine ausgesprochene *Makro- und Mikrozytose,* und es traten

einzelne Normoblasten auf. Polychromasie war höchstens angedeutet. *Auch die vergrößerten Erythrozyten zeigten großen Hämoglobingehalt; an manchen dieser Zellen wurde die Dellenbildung vermißt, so daß man durchaus den Eindruck von Megalozyten hatte.*

Unter den *Blutplättchen* fielen *besonders große Formen* auf. Wenn man einen gefärbten Blutabstrich betrachtete, so erinnerte das Bild immer mehr an dasjenige, das man *bei der perniziösen* Anämie zu sehen gewohnt ist.

Die Anämie erreichte nach Mitte Februar ihr Maximum, und um diese Zeit ging es, wie wir bereits gesehen haben, der Patientin auch im allgemeinen sehr schlecht. *Die Untersuchung des Magensaftes ergab um diese Zeit freie HCl = 0, Gesamtazidität = 10* (am 17. 2.).

Nun lag gerade um diese Zeit das Kind Margrith R. auf der Klinik, welches das typische Bild der *Herterschen Krankheit* ebenfalls bot und dabei gleichfalls eine *schwere Anämie* hatte, die *einem perniziösen Charakter* trug (in Beobachtung 3 kurz geschildert). Das Kind starb am 17. 2., und es wurde auch pathologisch-anatomisch ein Befund erhoben, der demjenigen der perniziösen Anämie entsprach.

Um die Art der Anämie unserer auch in sehr schwerem Zustand sich befindenden Patientin Margrith W. möglichst sicherzustellen, ließen wir am 22. 2. ihr Blut von hämatologischer Seite untersuchen (Doz. Dr. *Alder*). Dr. *Alder* erhob den in Fig. 2 unterm 22. 2. eingetragenen Befund. Über die Morphologie des damaligen Blutbildes schreibt er: „*Morphologisch fällt auf, daß die roten Blutkörperchen sehr ungleich groß sind, daß viele orthochromatische Megalozyten vorhanden sind, viele Poikilozyten und wenig polychromatische Zellen. Das Blutbild entspricht durchaus demjenigen ähnlicher Fälle vom Charakter perniziöser.* Weiße o. B.“ Dr. *A.* fährt dann fort:

„*Ich würde die Diagnose doch auf perniziöse Anämie gestellt haben, wenn ich nur die Blutpräparate gesehen hätte. Da es aber ein Kind ist, muß ich aus Mangel eines größeren Materials ähnlicher Fälle eine Reserve machen und den Fall als Anaemia pseudoperniciosa infantum bezeichnen. ‚Pseudo‘, weil einer meiner früheren kleinen Patienten mit vollständig gleichem Blutbild am Leben geblieben ist.*“

Fig. 3 zeigt das von Dr. *Alder* beschriebene Blutbild von ihm mit Zeichenokular gezeichnet und daneben zum Vergleich das Blut eines Gesunden.

Das Blutbild blieb bis gegen Mitte März ungefähr das gleiche; dann kam es gleichzeitig mit der so plötzlich einsetzenden klinischen Besserung vom 22. 2. bei stark ansteigender Kurve der Roten und des Hämoglobins (s. Fig. 2) zu *sehr starker Polychromasie*, die dann langsam zurückging und anfangs Juni nur noch sehr schwach war. Der *Färbeindex blieb* schon *seit April dauernd unter 1 und ist in den letzten Monaten ziemlich stark zurückgegangen.*

Am 16. Juni schickten wir einige Blutabstriche, die an diesem Tag angefertigt wurden, an Dr. *Alder*. Er schrieb nun: „*Das Ergebnis der Untersuchung war für mich überraschend. Während früher durchaus das Bild der perniziösen Anämie vorhanden war, und ich erklärte, es lasse sich der Fall hämatologisch von dieser nicht abgrenzen, findet man heute eine gewöhnliche sekundäre Anämie.* Aus der Oligozytämie ist eine Oligochromämie geworden. Der Färbeindex muß nach den Ausstrichen unter 1 stehen. Alle Zellen sind normal oder kleiner als normal und besitzen große Dellen und sind hämoglobinarm. *Nach dem Verlauf hat diese Anaemia pseudoperniciosa infantum mit der echten perniziösen Anämie nichts zu tun.*“

Den morphologischen Unterschied der Erythrozyten im „pseudoperniziösen“ und im sekundär-anämischen Stadium zeigt *Fig. 4.*

Das Blutbild hat seither den sekundär-animischen Charakter stets bewährt. Eine vollständige Remission wie bei unserm Fall 1 (echte perniziöse Anämie) ist nicht eingetreten.

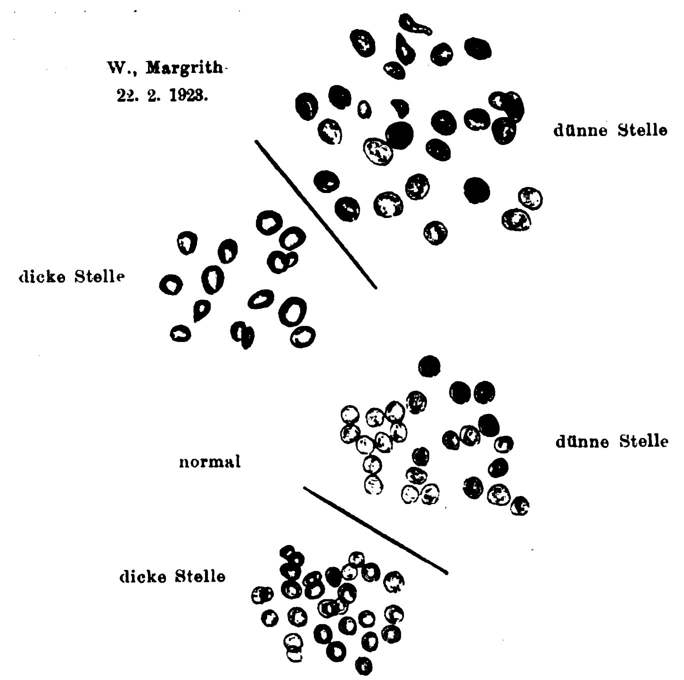


Fig. 3. Zeichenokular. Gleiche Vergrößerung. (Originalzeichnung auf die Hälfte reduziert.)

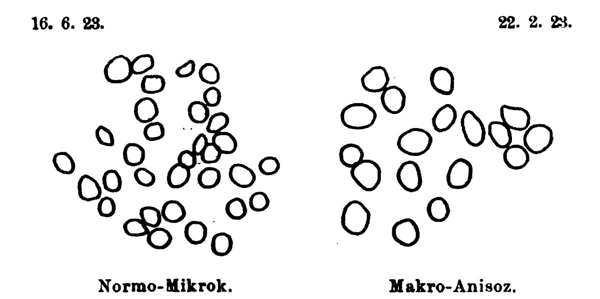


Fig. 4. W., Margrith, Zeichenokular. Gleiche Einstellung. (Originalzeichnung auf die Hälfte reduziert.)

Was die *Therapie* anbetrifft, so soll sie nur in aller Kürze erwähnt werden. Da es sich um eine sehr schwere Form von *Herter* handelte, so wurde der ganze diätetische Apparat, der uns zur Verfügung steht, in Bewegung gesetzt; daneben wurden, wenigstens zeitweise, Pankreaspräparate gegeben. Gegen die Anämie wurde Eisen, Arsenpräparate und Blutinjektionen verwendet. Zur Zeit des kritischen Umschwungs zum Besseren wurde als Medikament nur Arsazetin, aber schon längere Zeit, gegeben, so daß es ge-

künstelt erscheinen würde, wollte man die plötzliche und rasch zunehmende Besserung der Anämie und der ganzen Krankheit darauf zurückführen. Die Wendung zum Besseren trat, wie so oft bei Herter und übrigens auch bei perniziöser Anämie ohne erkennbare Ursache ein.

Zusammenfassung.

Ein 9½ Jahre altes Mädchen erkrankt mit Müdigkeit, Bauchweh, fettglänzenden großen Stühlen und kommt mit den typischen Erscheinungen der Herterschen Krankheit in die Klinik. Es besteht eine Blutarmut leichten Grades von sekundär anämischem Charakter, außerdem eine Pyelitis. Der Zustand verschlimmert sich im Lauf von Monaten, wobei zweimal eine Fieberperiode von je zirka einem Monat Dauer beobachtet wird. Mit der Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, die von starker Abmagerung begleitet ist, nimmt auch die Anämie zu, wobei sie ihren Typus ändert und perniziösen Charakter annimmt. Nach bereits vier Monate dauerndem Aufenthalt des Mädchens in der Klinik, und als dessen Zustand bereits zu ernsten Bedenken Anlaß gab, tritt plötzlich, fast von einem Tag auf den anderen, ein Umschwung zum Bessern ein. Er betrifft sowohl das gesamte Krankheitsbild, als auch die Anämie im speziellen. Die Anämie verändert sich aber nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ und zwar in der Weise, daß im Lauf einiger Monate der perniziöse Charakter wieder verschwindet wie er gekommen war und einer gewöhnlichen sekundären Anämie Platz macht. Heute sind nur noch einige äußere Merkmale der Herterschen Erkrankung (großer Bauch, Hypotonie, X-Beine) nachweisbar und außerdem eine sekundäre Anämie mäßigen Grades. Die schwere Verdauungsinsuffizienz ist vollständig verschwunden; auch die Pyelitis ist vollständig geheilt.

Beobachtung 3. Anämie von perniziösem Charakter bei Herterscher Krankheit. Ritter, Margrith, 4 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 11. 1. 1923.

Familienanamnese o. B. Pat. ist 5. Kind. 3 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 5 Pfund. 3 Wochen gestillt, dann künstlich ernährt. Entwickelte sich gut. Mit 2 Jahren *Masern*, mit 3 Jahren *Keuchhusten*. War bis vor 1 Jahr ein gesundes Kind mit roten Wangen, gutem Appetit und guter Verdauung. *Erkrankte dann schleichend an zunehmender Blässe*, wurde *matter*, Appetit ordentlich, *verlor die Lust zu spielen*, mußte hie und da *brechen*, *zeitweise schlechte, übelriechende Stühle.* Der *Bauch wurde immer größer*, und Pat. klagte öfters über *Bauchweh.* Der Arzt verordnete eine *Wurmkur;* es ging aber nichts ab. Der Zustand wurde langsam schlimmer, das Kind verlor den Appetit. Seine Stimmung verschlechterte sich. Nun wurde die Diagnose vom Arzt auf *Peritonitis tuberculosa* gestellt, obschon die *Tuber-*

kulinprobe zu Beginn der Erkrankung *negativ* ausgefallen war. In den letzten 2 Wochen kam nun noch *Fieber* hinzu, und das Mädchen wird mit der Diagnose Peritonitis tuberculosa in die Klinik gewiesen.

Status bei der Aufnahme: Eher kleines Mädchen (Länge 93 cm) in *hochgradig reduziertem Ernährungszustand.* Macht einen schwer kranken Eindruck. Fällt auf durch seine *wächserne Blässe,* den *alten, gramvollen Gesichtsausdruck* und den *mächtig vorgewölbten Bauch,* der die Därme etwas durchscheinen läßt. Drüsen nirgends nennenswert vergrößert. Herz und Lungen o. B. Leber und Milz nicht zu fühlen. Keine Dämpfung in den abhängigen Partien, keine Resistenz, keine Druckempfindlichkeit. *Pseudofluktuation.* Nervensystem o. B. *Pirquet negativ. Stuhl sehr groß, übelriechend, grauweiß,* enthält keine Wurmeier. *Urin:* Alb. — Sacch. — Diazo — Indikan ++. *Urobilinogen* ++. *Blut:* Hämoglobin 37½%, Erythrozyten 1 400 000, Färbeindex 1,34%, Leukoz. 5400, davon sind Polynukl. 52%, Lymphoz. 42%, Eos. 2%, Monoz. 2%, Myeloz. 1%, Mastz. 0,3%.

Verlauf: Der Zustand der Patientin wurde immer schlimmer. Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Blässe nahmen zu. Die Größe des Bauches wechselte, ebenso die Nachweisbarkeit von Fluktuationsgefühl. Ende Januar *lautes systolisches Geräusch* am Herzen (anämisch). Zunehmende Ödeme. Temperatur subfebril bis 37,2. Am 17. 2. *Exitus,* nachdem in den letzten Tagen noch *bronchitische Erscheinungen mit hohem Fieber* hinzugekommen waren. *Blutbefund* am 16. 6.: Hämoglobin zirka 10%, Erythroz. 550000, Färbeindex zirka 1%, Leukoz. 4200, davon Polynukl. 49%, Lymphoz. 45%, Monoz. 2% Eos. 4%. Der gefärbte Blutausstrich ergab eine *ausgesprochene Aniso-, Poikilo-, Mikro- und Makrozytose,* keine Polychromasie, keine kernhaltigen Roten. *Zahlreiche, hämoglobinreiche Megalozyten.* Therapie: Diät. Eisen, Arsen, Blutinjekt., *Autopsie:* Anaemia pernic.

Zusammenfassung.

Bei einem dreijährigen Mädchen entwickelt sich schleichend das typische Bild der Herterschen Krankheit, mit welchem es im Alter von vier Jahren in die Klinik eintritt. Es besteht eine schwere Anämie mit hohem Färbeindex, die auf Grund der Morphologie des roten Blutbildes als Anämie vom perniziösen Typus bezeichnet werden muß. Trotz diätetischer und speziell gegen die Anämie gerichteter Therapie schreitet die Krankheit unaufhaltsam vorwärts, und einige Tage nach Hinzutritt einer hochfieberhaften Bronchitis tritt der Exitus ein. Die Autopsie ergibt einen Befund wie bei perniziöser Anämie.

Der Begriff der perniziösen Anämie ist nicht einheitlich. Nach *Nägeli,* dessen Auffassung wir uns anschließen, liegt ihr eine charakteristische und einheitliche Funktionsstörung des Knochenmarks zugrunde. Diese Funktionsstörung wird durch eine erythro-toxische Schädigung des Blutes hervorgerufen, die zu einem charakteristischen pathologischen Blutbild führt, aber auch ganz bestimmte klinische Symptome bewirkt. Diese Schädigung kann durch verschiedene Ursachen hervorgerufen

werden. Die Anaemia perniciosa ist also ein klinisch-hämatologischer Symptomenkomplex einheitlicher Pathogenese, aber verschiedener Ätiologie. Je nach der letzteren können wir zwei Gruppen unterscheiden.

1. Die kryptogenetische Form mit unbekannter Ätiologie und schlechter Prognose.
2. Die Formen mit bekannter Ätiologie und Möglichkeit der Heilung (Anaemia perniciosa durch Botriozephalus, Gravidität oder Lues).

Pappenheim und seine Schule fassen den Begriff der perniziösen Anämie weiter und bezeichnen sie als einen histo-hämatologischen Symptomenkomplex.

Bei vergleichender Betrachtung der drei mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich sogleich, daß *Fall I* gegenüber den beiden anderen eine Sonderstellung einnimmt, indem er *klinisch und hämatologisch* das typische Bild der echten perniziösen Anämie darstellt und die Diagnose trotz des fehlenden Sektionsbefundes wohl als sicher gelten kann. Wir möchten aus dem Krankheitsbild nur noch einige Punkte etwas hervorheben.

Der schleichende Beginn mit fieberhaften Darm- und Verdauungsstörungen entspricht einem bei perniziöser Anämie sehr häufigen Befund.

Als zwei außerordentlich charakteristische Symptome möchte ich sodann die strohgelbe Farbe und die Glossitis hervorheben. Die letztere äußerte sich bei unserer Patientin allerdings nicht wie gewöhnlich in einer schmerzhaften Rötung, sondern in einer ödömatösen Schwellung.

Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus (Brechen, zeitweise schlechte Stühle) waren ebenfalls vorhanden. Störungen im Gebiet des Nervensystems waren zwar nicht so ausgesprochen wie es sonst bei A. p. manchmal der Fall ist, aber doch in charakteristischer Weise nachweisbar. Sie äußerten sich hauptsächlich in einer starken Abschwächung der Patellarreflexe, die in der Remission wieder einer ganz normalen Reflexstärke Platz macht. Ob der zweimal beobachtete *Herpes labialis* mit der perniziösen Anämie als solcher etwas zu tun hat, möchte ich dahingestellt sein lassen; in der Literatur konnte ich nichts darüber finden. Das erstemal trat er zu Beginn einer Fieberperiode auf, das zweitemal mitten in einer solchen, die schon längere Zeit gedauert hatte, und bei einer Temperatur von nur 38,2. Bemerkenswert scheint mir auch der als Frühsymptom imponierende, einige Wochen dauernde hef-

tige *Juckreiz in der Vagina* zu sein, der auch den zweiten Schub einleitete. Auch darüber konnte ich in der Literatur nichts finden.

Was die entzündlichen Nägelveränderungen anbetrifft, so scheint es mir unwahrscheinlich, daß sie mit der Anämie etwas zu tun haben; denn einerseits bestanden sie schon viele Jahre vor Beginn derselben und andererseits zeigte sich keinerlei Besserung in der Remission.

Das *Blutbild* darf wohl als ein außerordentlich charakteristisches bezeichnet werden. Ich möchte nur das Wichtigste hervorheben: Die Megalozytose, die Anwesenheit von Megaloblasten, den hohen Färbeindex. Beim weißen Blutbild die Leukopenie, die starke Segmentierung der Leukozytenkerne, die geringe Zahl der Monozyten. Endlich wäre erwähnenswert die geringe Zahl der Blutplättchen und das Vorkommen von Riesenformen unter ihnen. Interessant ist, daß der Färbeindex gegen den Höhepunkt der Remission hin deutlich zurückging, kurze Zeit sogar etwas unter 1. Immerhin ist das nicht etwas Allzuungewöhnliches. Wenn auch der Färbeindex über 1,3 die Regel ist, so kommen doch Ausnahmen vor, z. B. bei sehr ausgesprochener Mikrozytose, wo er unter 1 sinken kann.

Es ist bei Beurteilung des Färbeindexes zu berücksichtigen, daß beim Kinde der Hämoglobingehalt kleiner ist als beim Erwachsenen. Nach den Angaben von *Benjamin* beträgt die Differenz 10—20 %, was ungefähr den Tatsachen entsprechen dürfte. Wir betrachten beim Kind einen Hämoglobingehalt von 70 % als normal. Daraus ergibt sich, daß der Färbeindex beim Kind normalerweise unter 1 ist, nämlich $^{70}/_{80}$, also zirka 0,9.

Vielleicht verdient folgender Punkt noch eine kurze Erwähnung: Betrachten wir die graphische Darstellung der Blutbefunde (s. Fig. 1) und vergleichen wir die Kurve der Monozyten mit derjenigen des Hämoglobins und der Erythrozyten, so fällt auf, daß zu einer Zeit, wo die letzteren beiden Größen ihr Maximum noch lange nicht erreicht hatten, die Monozytenzahl schon wieder kontinuierlich stark zurückgeht. Diese Erscheinung ist vielleicht als das erste Zeichen des drohenden Rückfalles, der dann in den nächsten Monaten mehr und mehr in Erscheinung trat, zu deuten. Auffällig ist auch ein gewisser Parallelismus der Eosinophilen und der Monozytenkurve; endlich ist bemerkenswert der rasche und relativ hohe Anstieg der Megaloblasten und der Normoblasten zu Beginn der Remission und das ebenso rasche Absinken der Zahl dieser beiden Zellformen auf 0 im weiteren Verlauf der Remission.

Als das wichtigste hämatologische Zeichen der perniziösen Anämie gilt heute wohl die Megalozytose. *Nägeli* macht darauf aufmerksam, daß an diesem Symptom die perniziöse Anämie einerseits schon sehr frühzeitig und andererseits noch bei weitgehendster Remission, wenn bereits alle klinischen Symptome verschwunden sind, erkannt werden kann. Immerhin kann es bei maximaler Remission zur Bildung von Zellen kommen, die nicht mehr sehr auffällig groß und fast ganz gleichmäßig beschaffen sind. Aber auch diese Zellen erweisen sich doch als abnorm groß, wenn man die Volummessung ausführt (*Nägeli, Alder*). In unserem Fall war die Megalozytose bis fast zum Gipfel der Remission deutlich ausgesprochen, dann aber im Ausstrichpräparat nicht mehr deutlich zu erkennen. Immerhin sah man auch in diesem Stadium noch viele sehr hämoglobinreiche Zellen, was dafür spricht, daß vielleicht die Volummessung eine Megalozytose als auch jetzt noch bestehend aufgedeckt hätte. Andererseits spricht wohl der Färbeindex, der um diese Zeit bei vollständig verschwundener Mikrozytose nicht viel über 1 war, gegen eine stärkere Megalozytose.

In *ätiologischer* Beziehung läßt sich in unserem Fall gar nichts Sicheres oder auch nur Wahrscheinliches nachweisen. Parasiten oder Eier von solchen ließen sich im Darm nicht finden. W.R. war negativ. Mit der chronischen Nageleiterung läßt sich wohl in ätiologischer Hinsicht auch nichts anfangen.

Differentialdiagnostisch käme in unserem Fall wohl höchstens die A. pseudoleucaemica inf. in Betracht. Dagegen sprechen aber eine ganze Menge wichtiger Faktoren, welche diese Affektion ausschließen lassen: Die A. pseudol. tritt viel früher auf (zwischen ½ und 2 Jahren); sie macht Leber- und namentlich Milzschwellung, das Blut zeigt eine starke Leukozytose und sehr viel kernhaltige rote Blutkörperchen — um nur die wichtigsten Unterschiede zu nennen.

Wenden wir uns nun den beiden anderen von unseren drei Beobachtungen zu. Dieselben haben in erster Linie das Gemeinsame und sie vom Fall 1 Unterscheidende, daß sie, wie bereits erwähnt, beide das typische Bild jener schweren chronischen Verdauungsinsuffizienz aufweisen, die wir als Hertersche Krankheit bezeichnen. Hier hätten wir auf Grund des klinischen Bildes gar nicht daran gedacht, daß eine perniziöse Anämie in Frage kommen könnte, und erst die hämatologische Untersuchung gab Veranlassung, diese Frage aufzuwerfen.

Beobachtung 3 ist hämatologisch nicht sehr eingehend untersucht. Immerhin können wir sagen, daß die beiden ausge-

führten Blutuntersuchungen ein Blutbild von perniziösem Typus ergaben. Wir möchten uns aber um so weniger erlauben, die Diagnose Anaemia perniciosa zu stellen, als das klinische Bild eben ein durchaus vom typischen Bild dieser Krankheit abweichendes war.

Auffällig und vom gewöhnlichen Verlauf der Herterschen Krankheit sich unterscheidend ist, daß der Exitus bei gutem Ernährungszustand eintrat, während diejenigen Herter-Fälle, die letal verlaufen, gewöhnlich erst nach hochgradiger Abmagerung diesen Ausgang nehmen. Es erscheint aber durchaus möglich, daß die hochfieberhafte Bronchitis diesen abweichenden Verlauf wesentlich bedingt hat. Die Patientin Margrith W. (Beobachtung 2) wies, als sie am schlimmsten daran war, eine hochgradige Anämie auf und erholte sich doch wieder. Andererseits ist zuzugeben, daß es eben so gut denkbar ist, daß die schwere Anämie bei Margrith R. (Beobachtung 3) die Todesursache war.

Bedeutend genauer untersucht und über lange Zeit beobachtet ist unser *Fall 2,* mit dem wir uns nun noch etwas eingehender befassen wollen.

Der Verlauf der Anämie ist in bezug auf Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Färbeindex und Zahl der Leukozyten aus *Fig. 2* ersichtlich. Betrachten wir diese Größen und ihre Änderung im Verlauf der Krankheit, so würde wohl nichts uns veranlassen, an perniziöse Anämie zu denken. Insbesondere ist der Färbeindex meistens unter 1 und geht nur zeitweise unwesentlich darüber hinauf. Gegen perniziöse Anämie spricht auch die zeitweise recht hohe Leukozytenzahl, während ja für perniziöse Anämie eine Leukopenie charakteristisch ist. Den Anlaß, die Möglichkeit einer Anaemia perniciosa zu diskutieren, bot die Untersuchung der Ausstrichpräparate. Aber auch das war nicht von Anfang an der Fall, denn das Bild, das diese Präparate boten, war in der ersten Zeit dasjenige einer gewöhnlichen sekundären Anämie, und erst mit der Zunahme der Blutarmut traten Veränderungen in Erscheinung, die an A. perniciosa denken ließen. Diese Veränderungen waren schließlich so ausgesprochen, insbesondere die Megalozytose, daß auch von kompetenter hämatologischer Seite das Blutbild, trotzdem Megaloblasten fehlten und der Färbeindex wohl infolge der sehr zahlreichen Mikrozyten unter 1 war, als durchaus demjenigen der Perniciosa entsprechend bezeichnet wurde. Der Hämatologe stellte die Diagnose nur deshalb nicht auf Anaemia perniciosa, weil es sich um ein Kind handelte und einmal ein früherer kind-

licher Patient von ihm mit ganz gleichem Blutbild am Leben geblieben war. Er bezeichnet deswegen die Anämie in vorsichtiger Weise als *A. pseudoperniciosa.*

Nachdem dieser perniziöse Typus einige Zeit bestanden hatte, kam es zu einer starken Remission, die aber nicht zu einem Verschwinden der Anämie führte, sondern zu einer mäßigen, aber ausgesprochenen Anämie von sekundärem Charakter, wie sie vor Eintritt der hochgradigen Verschlimmerung der Anämie bestanden hatte und wie sie heute noch besteht.

Das Charakteristische dieses Falles ist also der Wechsel zwischen sekundär-anämischem und perniziösem Blutbild, eine Erscheinung, die bei der echten Perniziosa meines Wissens niemals vorkommt, und die wohl allein schon Grund genug ist, Anaemia perniciosa auszuschließen. *Fig. 4* zeigt die Morphologie der Erythrozyten dieses Falles im perniziösen und im sekundär anämischen Stadium.

Gegen echte perniziöse Anämie spricht aber auch, wie in Beobachtung 3, das klinische Bild, welches eben durchaus dasjenige einer Herterschen Krankheit und nicht dasjenige einer A. pern. war.

An und für sich hätte es durchaus nichts Erstaunliches an sich, wenn Anämien gleicher Ätiologie bei Kindern und bei Erwachsenen ein verschiedenes klinisches Bild machen und einen verschiedenen Verlauf nehmen würden. Denn diese Verschiedenheit in der Form des Auftretens ein und derselben Krankheit, je nachdem es sich um ein Kind oder um einen Erwachsenen handelt, ist ja etwas sehr Häufiges. Aber es ist doch auffallend, daß eine so wohl charakterisierte Krankheit wie der Hertersche Infantilismus immerhin nur ausnahmsweise mit einem perniziösen Blutbild einhergeht. Das scheint mir gegen die Anämie als primäre Ursache zu sprechen. Außerdem wissen wir aber aus einigen wenigen Fällen, zu denen unser Fall 1 gehört, daß die Anaemia perniciosa schon im Kindesalter nicht nur hämatologisch, sondern auch klinisch ganz dasselbe Bild machen kann, wie wir es vom Erwachsenen her kennen.

Über Anämien vom geschilderten Typus bei Herterscher Krankheit konnte ich in der Literatur nichts finden, sie dürften aber vielleicht doch öfters beobachtet werden, wenn man genau darauf achtet. Anämien vom perniziösen Typus dürften überhaupt wohl viel eher bei Kindern als bei Erwachsenen anzutreffen sein, weil der jugendliche Organismus leichter in den megaloblastischen Blutbildungs-

modus zurückfällt als der ausgewachsene. Ich erinnere nur an die Jaksch-Hayemsche Anämie und an die Tierversuche von *Reckzeh*, in denen dieser Forscher durch denselben anämisierenden Reiz bei ausgewachsenen Tieren eine gewöhnliche Anämie, bei jungen nicht ausgewachsenen aber eine solche von perniziösem Typus bekam.

Morawitz betont, daß es dem Kindesalter eigentümlich ist, daß im allgemeinen die Anämien einen günstigen Verlauf nehmen, und daß selbst in Fällen, wo Blutveränderungen bestehen, die bei Erwachsenen ohne weiteres zur Biermerschen Anämie gerechnet würden, bei Kindern öfters Heilung eintritt. *Czerny* und *Kleinschmidt* haben Anämien alimentärer Natur namentlich bei einseitiger Milchernährung, aber auch bei Mehlnährschaden beobachtet, bei welchem das Blutbild demjenigen der perniziösen Anämie recht ähnlich sah.

Es erscheint mir bemerkenswert, daß in unseren beiden Fällen ein Blutbild von perniziösem Typus gerade bei Kindern mit Herterscher Krankheit gefunden wurde, also bei einer Krankheit, bei der Störungen von seiten des Magendarmkanals absolut im Vordergrund stehen. Diese Störungen stimmen in einem Punkt mit denjenigen bei perniziöser Anämie überein, nämlich in der Achylie, die bei dieser Krankheit als pathognomonisch gilt, und auch bei Herterscher Krankheit sehr häufig beobachtet wird. So war sie auch in einem unserer Fälle auf der Höhe der Anämie vorhanden (Beobachtung 2).

Grawitz und andere haben bekanntlich angenommen, daß perniziöse Anämie durch eine intestinale Autointoxikation zustande kommt, und zwar dadurch, daß die entstandenen toxischen Produkte wegen der mangelnden Salzsäure nicht zerstört werden. Beweise für diese Anschauung konnten aber nicht erbracht werden. Auch *Pappenheim* gibt an, daß Magendarmaffektionen zu perniziösem Blutbild führen können. Außerdem können nach ihm früher sekundäre (toxische) Anämien perniziösen Charakter annehmen, eine Angabe, die durch unsere Beobachtung 2 bestätigt wird.

Seyderhelm ist es gelungen, aus verschiedenen Darmbakterien, unter anderen auch aus Bacterium coli, Substanzen zu extrahieren, die in vivo nach mehrmaliger Injektion schwere Anämien mit dem Blutbild der perniziösen hervorriefen.

Zum Schluß möchte ich noch auf eine äußerst interessante Veränderung hinweisen, die bei der einen unserer Patientinnen mit Herterscher Krankheit (Margrith W.) als Zufallsbefund bei der röntgenologischen Untersuchung der Knochen gefunden

wurde. Neben einer ausgesprochenen Osteoporose, die erwartet wurde, da sie für Hertersche Krankheit charakteristisch ist, zeigten die Röntgenbilder eine starke Inkrustation der Arterienwände. Von der Teilungsstelle der Art. poplitea an sind auf den Platten die beiden Hauptarterien des Unterschenkels fast in ganzer Ausdehnung sehr deutlich zu erkennen. Die Aufnahmen beider Arme zeigten denselben Befund in bezug auf die Art. radial. und ulnares.

Arteriosklerose, namentlich so starke, daß sie im Röntgenbild sichtbar wird, scheint im Kindesalter eine außerordentliche Seltenheit zu sein. Ich habe unser gesamtes Plattenmaterial an Knochen sorgfältig darauf durchsucht, mit negativem Erfolg. In der Literatur sind bis jetzt meines Wissens nur ganz wenige Fälle bekannt. Wohl den ersten Fall hat *Sven Johansson* im Jahr 1921 publiziert. Es handelte sich um ein drei Monate altes Kind mit Osteogenesis imperfecta. Die Röntgenbilder wurden erst nach dem Tode hergestellt. Die Arteriosklerose hatte ungefähr die gleiche Ausdehnung wie bei unserer Patientin. Über einen zweiten Fall von Arteriosklerose bei einem neun Monate alten Kind mit mongoloider Idiotie berichtete *Köhler* am diesjährigen deutschen Röntgenkongreß in München. Arteriosklerotisch verändert waren Art. radialis und ulnaris, beide ziemlich stark geschlängelt. Außer der typischen Verkürzung der Mittelphalanx des Kleinfingers waren am Skelett keinerlei Veränderungen, etwa im Sinn einer Entwicklungshemmung, zu erkennen. Als dritter Fall käme nun der unsrige bei einem neunjährigen Kind mit Herterscher Krankheit hinzu.

Es scheint mir nun doch recht beachtenswert, daß in allen drei Fällen die Arteriosklerose als Begleiterscheinung bei Krankheiten gefunden wurde, bei welchen innersekretorische Störungen wahrscheinlich eine Rolle spielen. In zwei Fällen bestehen im speziellen Hinweise auf Störungen im Kalkstoffwechsel (Osteogenesis imperfecta, Osteoporose!).

Auch *Köhler* weist darauf hin, daß innersekretorische Störunen beim Zustandekommen der Arteriosklerose in den eben angeführten Fällen eine Rolle spielen könnten und empfiehlt bei diesen Krankheiten eine sorgfältige röntgenologische Untersuchung des Gefäßsystems.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von echter perniziöser Anämie im Nägelischen Sinne mit typischem klinischem und hämatologischem Be-

fund, die im Kindesalter eine äußerst seltene Erkrankung darstellt, bei einem zehnjährigen Mädchen beobachtet und eingehend beschrieben.

Im weiteren werden zwei Fälle von Anämien von perniziösem Typus mitgeteilt, die bei Kindern beobachtet wurden, die klinisch das typische Bild von schwerer, chronischer Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters (Hertersche Krankheit) aufwiesen. Sie werden wegen dieser Abweichung des klinischen Bildes von demjenigen der echten perniziösen Anämie nicht als letztere, sondern als Perniziosa-ähnliche Anämien aufgefaßt.

Der eine dieser Fälle (Beobachtung 2), der eingehend über eine lange Zeitdauer untersucht wurde, zeigte außerdem das perniziöse Blutbild nur zeitweise, nämlich auf der Höhe der Anämie, während vor und nach dieser Zeit der Blutbefund das Bild der sekundären Anämie bot. Bei dieser Patientin wurde außer der Anämie eine ausgedehnte und hochgradige Arteriosklerose der Arterien der oberen und unteren Extremitäten (durch Radiogramm) festgestellt.

Literaturverzeichnis.

Nägeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. 1923. — *E. Benjamin*, Erkrankungen des Blutes. In Pfaundler und Schloßmann. Handb. d. Kinderh. Bd. 1. 1923. — *Pappenheim, A.*, Morpholog. Hämatologie. Folia haematologica. Bd. 24. 1919. — *Reckzeh*, Ztschr. f. klin. Med. 1904. Zit. nach Benjamin. — *Köhler*, Arterienverkalkung im 1. Lebensjahr. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. Bd. 31. 1923. — *Johannson, S.*, Skandinavische Acta radiologica. Bd. 1. 1921. Zit. nach Köhler. — *Kleinschmidt*, Über alimentäre Anämien und ihre Stellung unter den Anämien des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 83. — *Morawitz*, Blut und Blutkrankheiten. Handb. der inneren Medizin von *Mohr* und *Stähelin*. Bd. 4. Springer. Berlin 1912. — *Seyderhelm*, Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 21. — *Hablützel*, Über intestinalen Infantilismus und das Schicksal der Träger desselben. Diss. Zürich 1923. Universitätskinderklinik.

XIII.

(Aus dem Carolinen-Kinderspital der Stadt Wien.)

Enzephalographie im Säuglingsalter.

Von

Prof. WILHELM KNOEPFELMACHER.

Seit einer Reihe von Jahren üben wir die Punktion der Seitenventrikel beim Säuglinge, wenn wir Verdacht auf eine zerebrale Erkrankung haben. Die Zugänglichkeit der Ventrikel durch die offene Fontanelle, die Einfachheit und Gefahrlosigkeit des Verfahrens führen dazu, daß wir die Ventrikelpunktion als regelmäßige klinische Untersuchungsmethode eingeführt haben.

Unsere Diagnostik der zerebralen Erkrankungen des Säuglings ist auch durch die Ventrikel- und die Subduralpunktionen wesentlich verbessert worden. Es betrifft das vor allem den Hydrocephalus chronicus internus, den selteneren Hydrocephalus chronicus externus und die Pachymeningitis haemorrhagica, den Pyozephalus nach epidemischer Meningitis. Aber auch in jenen Fällen von Meningitis, bei welchen die Lumbalpunktion eine blutige Früssigkeit produziert, wenden wir die Punktion der großen Fontanelle an, um diagnostische Klarheit zu bekommen. Wir sind so in der Lage, schon im Beginne und bei leichten Graden von Hydrocephalus chronicus die Diagnose zu machen. Dabei muß ich jedoch eine Einschränkung machen. Wir wissen nämlich nicht, wieviel Zerebrospinalflüssigkeit der normale Ventrikel des Säuglings enthält. Aber wenn die Nähte klaffen, sei es auch nur auf einen halben Millimeter, die Fontanelle auch nur leicht, vorgewölbt oder gar gespannt ist, die Ventrikelpunktion mehrere Kubikzentimeter klarer zellfreier Flüssigkeit zutage fördert, dann glauben wir die Berechtigung zu haben, einen Hydrozephalus zu diagnostizieren. Dies gilt aber nur bei reifgeborenen, sonst normalen Kindern, welche älter als etwa 4 Wochen sind. Bei Frühgeborenen ist das nicht

ohne weiteres zutreffend, da bei ihnen die Nähte oft wochenlang klaffen können, ohne daß vermehrter Schädelinhalt angenommen werden müßte; Minderentwicklung der Schädelknochen bei normalem Schädelinhalt könnte die Erklärung für das Klaffen der Nähte abgeben. In solchem Falle kann die Ventrikelpunktion entweder gar keine oder nur geringe Mengen von Zerebrospinalflüssigkeit ergeben; in einem solchen Falle habe ich bei einem vollständig normalen Gehirn doch etwa 1 ccm Flüssigkeit bei der Ventrikelpunktion entleert.

Ganz wesentlich sind die Fortschritte in der Diagnostik, welche die *Enzephalographie* auch beim *Säugling* ergibt. Wenngleich Tumoren nur selten vorkommen, so haben wir durch sie die Möglichkeit, eine Reihe von pathologischen Prozessen gut zu differenzieren, wie das aus den Mitteilungen von *Dandy*, *Bingel*, *Schüller*, *Denk* u. a. hervorgeht.

Bezüglich der Technik will ich bemerken, daß wir in der Regel die Lufteinblasung in den Ventrikel bevorzugen. Die Nadel wird, mit einem Mandrin armiert, etwa 4—4½ cm tief, und zwar 1—1½ cm seitlich von der Mittellinie, in der Fontanelle eingestoßen; es werden 10—50 ccm Flüssigkeit entleert und mit einer Glasspritze ein gleiches oder etwas geringeres, selten größeres Quantum Luft eingeblasen[1]). Wir machen in der Regel sogleich eine Röntgendurchleuchtung, in manchen Fällen auch eine Aufnahme; letztere verdanken wir in den meisten Fällen dem Institut des Herrn Professor *Holzknecht* (Professor *Schüller*), manchmal dem Röntgeninstitut der Klinik *Pirquet* (Assistent Dr. *Wimberger*). In der Regel lieferte aber die Durchleuchtung genügend klare Verhältnisse.

Den Eingriff haben alle Kinder tadellos vertragen, wenn man von den ganz leichten und rasch vorübergehenden Störungen absieht, die in Erbrechen, Blässe, Unruhe oder Schlafsucht, einmal in Kollaps bestanden. Ob eine nachfolgende Temperaturerhöhung auf die Flüssigkeitsentleerung oder die Lufteinblasung zurückgeführt werden muß, ist nicht sicher zu entscheiden. Am Tage nach der Enzephalographie finden wir als Ausdruck für die Reizung der Meningen ebenso wie nach einer Lumbalpunktion zahlreiche Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit. In meinem Falle war diese sogar leicht getrübt und ent-

---

[1]) Wesentlich größere Mengen oder gar die ganze erreichbare Zerebrospinalflüssigkeit haben wir bisher nur bei mächtigem Ballonschädel abgelassen.

hielt 500 Zellen im Kubikmillimeter. Aber nach zwei Tagen war die Zerebrospinalflüssigkeit wieder zellfrei.

Schon beim Hydrocephalus chron. können wir uns durch die Enzephalographie über Art und Größe genau orientieren. Als Beispiel sei das Kind Anna Ha., 11 Monate alt, angeführt: Schädelumfang 42 cm, große Fontanelle offen, 7 cm mit 6 cm, kleine Fontanelle für die Fingerkuppe offen, die seitlichen Fontanellen tastbar, Koronar- und Sagittalnaht klaffend. Am 15. VII. wird der rechte Seitenventrikel, 1 cm von der Mittellinie entfernt, punktiert, 15 ccm Flüssigkeit abgelassen und 22 ccm Luft mittels Spritze eingeblasen. Ergebnis der Enzephalographie (Prof. *Schüller*, im Institut des Prof. *Holzknecht*): Hydrozephalie mäßigen Grades. Schädeldach von hydrozephalem Typus, 1 mm dick, die Seitenventrikel erscheinen in deutlicher Weise, jedoch in mäßigem Grade erweitert, ohne deutliche Differenzierung zwischen rechts und links, ohne Verschiebung gegenüber der Mittellinie. Vereinzelte kleinere und größere Luftblasen liegen auch außerhalb der Ventrikel, anscheinend in den Subarachnoidalräumen der Konvexität und entlang des Einstichkanals.

Ein ganz besonders interessantes Ergebnis lieferte uns die Enzephalographie in einem merkwürdigen Falle von Gehirnabszeß.

Josef B., 5 Monate alt, seit 2 Monaten ohne vorhergegangene Krankheit allmählich starkes Schädelwachstum. Stat. praes.: gut genährt, 6170 g, 55 cm lang, Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 42 cm. Hohe Stirn, Venenektasien, Nähte weit klaffend, die Sagittalnaht auf $1^1/_2$ cm, stark verdünnte Schädelknochen; Exophthalmus; Apathie; leichte Hypertonie der Extremitäten mit Fußklonus; Babinski +, Oppenheim +; etwas Fieber.

1. Ventrikelpunktion: *R.* dicker Eiter, enthält Kokken und eigenartige Pilzfaden; nichts kultivierbar. *L.* Ventrikel: enthält klare Flüssigkeit, es werden leicht 35 ccm entleert, Nonne +, Pandy ++, 35 Lymphozyten im Kubikmillimeter.

Enzephalographie (im Institute des Herrn Prof. *Holzknecht* durch Herrn Prof. *Schüller*): Aus dem linken Ventrikel werden 15 ccm klare Flüssigkeit abgelassen und 15 cmm Luft eingeblasen. Rechts werden aus der Abszeßhöhle 10 ccm trüber Flüssigkeit entleert und 10 ccm Luft eingeblasen. Ergebnis: pflaumengroßer Abszeß im hinteren Anteil des *rechten* Stirnlappens mit Verdrängung des rechten Seitenventrikels nach unten und links sowie hydrozephale Erweiterung des linken Seitenventrikels. Einzelheiten: Schädeldach in allen Dimensionen hydrozephal erweitert, seine Innenfläche glatt, Basis auf den vorliegenden Aufnahmen nicht erkennbar. Der linke Seitenventrikel erscheint nach der Injektion von 20 ccm Luft in allen Dimensionen in beträchtlichem Grade hydrozephal erweitert (Länge des Ventrikels 12 cm, Höhe 7 cm, Breite 4 cm). Seine Wände sind glatt, seine mediale Wand er-

scheint nach links leicht vorgewölbt. Gegenüber der Medianebene des Schädels erscheint der Ventrikel um 1 cm nach links verlagert. Der rechte Seitenventrikel ist in normaler Weise mit Luft gefüllt, er erscheint nach links über die Medianebene hinaus verlagert, gleichzeitig ist er in beträchtlichem Grade nach abwärts gedrängt. Nach Punktion und Luftfüllung eines in der rechten Großhirnhemisphäre gelegenen Abszesses sieht man im Bereiche des untersten Anteils des Stirnlappens eine pflaumengroße Aufhellung mit gelappter Begrenzung und dreistrahligem Septum im Innern. Ihr unterer Pol ist vom benachbarten rechten Seitenventrikel mindestens ½ cm entfernt.

Wir haben in diesem Falle die Differentialdiagnose zwischen zirkumskriptem einseitigem Pyozephalus und Gehirnabszeß bis zur Enzephalographie offengelassen; diese hat die Diagnose mit Sicherheit entschieden, da der rechte Seitenventrikel komprimiert tief unter der Abszeßhöhle gefunden wurde und auch der Nachweis geführt wurde, daß zwischen diesen Höhlen keine Kommunikation besteht.

Im weiteren Verlaufe wurde der Abszeß fleißig punktiert und mit physiologischer Kochsalzlösung öfters gewaschen. Die Abszeßpunktion ergibt allmählich wenig getrübte, bei der elften Punktion bloß ½ ccm klare gelbliche Flüssigkeit, die wenig Zellen, zumeist rote Blutkörperchen, auch Leukozyten enthält; einige Wochen später, 18. VII. 1923, werden 15 ccm einer klaren, gelbgrünnen, zellfreien Flüssigkeit entleert. Wir hielten den Abszeß für geheilt; aber der Schädelumfang nimmt fortwährend zu, es entwickelt sich ein Ballonschädel; der linke Seitenventrikel dehnt sich immer mehr aus; wir entleeren 90 ccm Flüssigkeit bei einer Punktion; der rechte bleibt bei der Enzephalographie komprimiert als Spalt sichtbar. Die zunehmende Verschlimmerung erklärt sich erst, als am 29. VIII. 7½ cm tief rechts, und zwar 5 cm von der Mittellinie, punktiert wird. Da entleeren sich große Mengen (60 ccm) grünen Eiters. Es war also ein zweiter tiefsitzender Abszeß gefunden worden. Am 3. IX. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsbefund (Assistent Dr. *Föderl*):

Die nach Härtung des Gehirns angefertigten Frontalschnitte ergeben folgenden Befund: Die linke Hemisphäre des Großhirns ist fast vollkommen eingenommen von einem vom Stirn- bis zum Okzipitalpol reichenden Hydrocephalus internus; das Marklager ist dortselbst auf eine wenige Millimeter reichende Schicht reduziert, während die Rinde nur in den lateralen Abschnitten verdünnt ist, im übrigen aber entsprechende Breite und entsprechendes Relief aufweist. Die rechte Hemisphäre ist in allen Abschnitten von zahlreichen bis apfelgroßen, zum Teil rundlichen, zum Teil zackigen Abszessen durchsetzt; die Wand dieser Abszesse trägt eine deutliche bis 2 mm dicke pyogene Membran. Im Bereich des Parietallappens finden sich ca. 3½ cm von der Mantelkante entfernt zwei unmittelbar übereinander

angeordnete überwalnußgroße glattwandige Zysten mit klarem serösem Inhalte. Die der Abszedierung entgangenen Hirnabschnitte der rechten Seite zeigen vielfach akut entzündliches kollaterales Ödem und entzündliche Erweichung. Das Ependym des mächtig erweiterten rechten Ventrikels ist verdickt.

Histologische Untersuchung: Die Abszesse weisen eine deutliche pyogenetische Membran, zu äußerst eine ziemlich breite Zone relativ zellarmen faserigen Gewebes, dem nach innen eine Zone von Granulationsgewebe folgt, das außerordentlich reich ist an Fettkörnchenzellen. Die Entstehung der erwähnten Zysten aus abgeheilten Abszessen kann histologisch mit Sicherheit ausgeschlossen werden (Dr. *Föderl*).

Zusammenfassend können wir sagen, daß es sich bei dem Kinde J. Z. um multiple Gehirnabszesse unbekannter Ätiologie handelte. Zwei von diesen wurden in vivo erkannt und punktiert. Durch wiederholte Punktion und Lavage wurde anscheinend der erstgefundene Abszeß geheilt [1]). Die Enzephalographie ermöglichte in diesem Falle, die Annahme eines zirkumskripten Pyozephalus auszuschließen, und gab über die Lage und Größe des ersten Abszesses und der Seitenventrikel vollkommenen Aufschluß.

Sehr lehrreich verlief auch die Untersuchung bei dem Kinde W. P., 18 Monate alt, welches mit der Angabe in das Spital gebracht wurde, daß es mit 14 Monaten laufen gekonnt, aber in den letzten Monaten das Laufen verlernt habe und der Schädel gewachsen sei. Stark vergrößerter Gehirnschädel, vorgewölbte Fontanelle, klaffende Nähte lassen die Frage offen, ob es sich um Hydrozephalus oder Tumor handle.

Am 3. XII. 1923 werden durch die Fontanelle 50 ccm klarer, zellfreier Zerebrospinalflüssigkeit abgelassen und 40 ccm Luft eingeblasen. Es wird gleich darauf die Durchleuchtung vorgenommen. Hierbei finden sich beide Seitenventrikel mit Luft gefüllt. Im rechten Seitenventrikel ist eine ungefähr nußgroße Luftblase, im linken Seitenventrikel kaum eine halb so große; diese steht etwa 1 ccm höher als die rechte (alles bei der anteroposterioren Durchleuchtung) und ist nach unten zu ganz abgeplattet. Obzwar wir dies Resultat nicht mehr mit gleicher Sicherheit bei der nächsten Ventrikeleinblasung fanden (zu wenig Luft diesmal?), haben wir die Annahme erwogen, ob es sich hier um einen Tumor handeln könne, der den Boden des linken Seitenventrikels emporhebt. Die Möglichkeit, daß

[1]) Die bei der Sektion gefundenen Zysten kann unser Prosektor Herr Assistent Dr. *Föderl* nicht auf geheilte Abszesse beziehen. Aber bei der Punktion war anfangs Eiter, später nur gelbliche, klare Flüssigkeit.

es sich um ungleichmäßige Verteilung der Luft infolge schräger Kopfhaltung handelte, liegt nahe. Aber Kopfbewegungen vor dem Schirme ausgeführt, haben daran nichts geändert.

Das Kind wurde unserer weiteren Beobachtung entzogen.

Das Kind F. E., 5 Monate alt, wird mit den Folgeerscheinungen einer abklingenden Meningitis cerebrospinalis epidemica eingeliefert. Es besteht ein mäßiger Pyozephalus, der durch die Ventrikelpunktion festgestellt wird. Die Enzephalographie wird am 30. XI. vorgenommen. Dabei werden 20 ccm Luft in die Ventrikel geblasen und festgestellt, daß die Luft die Seitenventrikel füllt und auch in den Subduralraum eingedrungen ist.

Wir haben hier durch die Enzephalographie einen Überblick über die Größe der Ventrikel und die Entscheidung getroffen, daß es sich hier nicht um einen Pyozephalus durch Verschluß der Foramina handelt, welche den Abfluß der Ventrikelflüssigkeit in den Subduralraum ermöglichen.

Von sehr großem Werte könnte die Enzephalographie auch in *therapeutischer* Hinsicht werden, wie das auch *Bingel* hervorhebt; wir haben sie bei der Behandlung des Hydrocephalus chronicus verwendet. Hier haben wir in den letzten Jahren bei offenen Abflußwegen die *Ventrikelpunktion* als das geeignetste therapeutische Verfahren bevorzugt. Wir haben sie jeder Operation und auch der Spinalpunktion vorgezogen. Sie ist viel leichter als letztere ausführbar. Und da es sich bei unseren jetzigen Kenntnissen nur darum handelt, den vermehrten Gehirndruck mit Rücksicht auf eine Störung der Gehirnfunktion herabzusetzen, haben wir uns damit begnügt, in etwa achttägigen Intervallen die Ventrikelpunktion auszuführen und dabei verhältnismäßig kleine Flüssigkeitsmengen zu entleeren (etwa 20—50 ccm).

Nun bietet die rasche Druckherabsetzung beim Hydrocephalus chronicus internus gewisse Gefahren, und es wäre möglich und ist wenigstens theoretisch annehmbar, daß wir durch Ablassen von Zerebrospinalflüssigkeit und Ersatz derselben durch Luft oder Gas die plötzliche Herabsetzung des Druckes vermeiden und den Heileffekt fördern könnten, weil die eingeblasene Luft nur ganz allmählich, in 1—3 Tagen, resorbiert wird. Vielleicht steht dem Effekt dieser Behandlungsmethode entgegen, daß der Lufteinblasung (wie übrigens auch meist das einfache Ablassen von Zerebrospinalflüssigkeit) Reizerschei-

nungen folgen, die sich durch Übelkeit, plötzliche Blässe, Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit im Sinne entzündlicher Reizung bemerkbar machen. Immerhin habe ich es in zwei Fällen von mäßigem Hydrocephalus chronicus internus versucht, die Ventrikel zu punktieren, Luft einzublasen und dieses Verfahren mehrmals und allwöchentlich zu wiederholen. Der Effekt der Behandlung ist nicht anders als bei der einfachen wiederholten Ventrikelpunktion gewesen; es gelang, das Wachsen des Schädelumfanges zu sistieren. Da es sich aber hier nur um mäßigen und offenbar nicht rasch wachsenden Hydrocephalus chronicus internus gehandelt hat, möchte ich über den Einfluß der Lufteinblasung auf den ganzen Verlauf nicht mehr aussagen, als daß wir bei (in einem Falle neunmal) wiederholter Punktion und Lufteinblasung in die Ventrikel Stillstand des Schädelwachstums ohne jede Komplikation bewirkt haben.

Unsere hier niedergelegten Erfahrungen möchte ich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Enzephalographie hat sich auch im Säuglingsalter als wertvolles und unbedenkliches diagnostisches Verfahren erwiesen.
2. Wir haben hierbei die Entleerung von kleinen Mengen Zerebrospinalflüssigkeit durch Ventrikelpunktion und Einblasen von Luft mittels Glasspritze bevorzugt.
3. Sie ermöglichte die schärfere Diagnostik bei einer Reihe von Hydrozephaluskranken, die genaue Lokalisation und Ausdehnung bei einem Gehirnabszeß.
4. Sie wurde therapeutisch bei zwei Hydrozephalusfällen angewandt, um rasche Druckentlastung bei den regelmäßig wiederholten Ventrikelpunktionen zu vermeiden.

XIV.

(Aus dem Waisenhause und Kinderasyl der Stadt Berlin.)

Über intraperitoneale Bluttransfusionen.

Von

L. F. MEYER.

Die Bluttransfusion hat sich in den letzten Jahren auch in der Kinderheilkunde als wirksames Heilverfahren bei schweren anämischen Zuständen eingebürgert. Nach einigen schüchternen Vorläufern *(Schelble, Clodius, Arkenau)* ist die Einführung der Bluttransfusion als Mittel zur Regeneration des Blutes den sorgfältigen und eingehenden Studien von *Opitz* in Deutschland und *Halbertsma* in Holland zu danken. *Opitz* gelang der Nachweis, daß in der Tat durch intravenöse Zufuhr von Blut das minderwertige erythropoetische System entlastet und die Zahl der roten Blutkörperchen nach der Infusion nicht nur um die transfundierte Menge erhöht wird, sondern daß auch dieser Status auf die Dauer erhalten bleibt. Es handelt sich also bei dieser Form der Transfusion keineswegs um eine Reizwirkung auf das Knochenmark, wie sie in den früheren Versuchen bei der subkutanen oder muskulären Infusion ausgeübt wurde, sondern durch die Transfusion großer Blutmengen gelingt es in der Tat, den Blutstatus der Kinder „rasch aufzufüllen" und dadurch eine schnellere Besserung des gesamten Krankheitszustandes herbeizuführen, als das durch unsere sonstige diätetische und arzneiliche Behandlung möglich ist. Die Gefahr, daß ein schwer anämisches Kind infolge seiner Resistenzsenkung an einem interkurrenten Infekt zugrunde geht, wird verringert, weil die Hebung der Resistenz nunmehr durch die Transfusion viel schneller als auf diätetischem Wege gelingt.

Die Heilwirkung der intravenösen Blutzufuhr, die wir nach unseren Erfahrungen bestätigen können, hätte dieser Behandlungsmethode gewiß schon viel mehr Freunde zugeführt, wenn nicht eine gewisse Scheu vor intravenöser Bluttransfusion

beständе, und wenn die Technik nicht bisweilen auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen würde. Jeder, der wiederholt am selben Patienten die Bluttransfusion nach *Opitz* ausgeführt hat, hat erfahren, daß es in allen Fällen, in denen der Sinus nicht zur Verfügung steht — also beim älteren Kinde — sehr schwierig sein kann, in die Vene zu wiederholter Infusion hineinzugelangen, daß es bisweilen überhaupt nicht mehr gelingt, das Gefäß richtig zu treffen. Wenn man eine Vene zwei-, dreimal benutzt hat [so schreibt jüngst *Klotz* [1]], so kann sie undurchgängig werden; man fühlt derbe Resistenzen in der Venenwand, ohne daß etwa eine perivaskuläre Infiltration oder dergleichen bestanden hat, ein Zeichen, daß das Gefäß bei den Injektionen irgendwie geschädigt worden ist. In solchen Fällen bleibt nichts anderes übrig, als auf die intravenöse Injektion zu verzichten und, wie z. B. in einem der Fälle von *Arkenau*, das Spenderblut subkutan oder intramuskulär zuzuführen. Daß die letzteren Wege aber nicht dasselbe leisten können wie die intravasale Zufuhr, braucht kaum gesagt zu werden; denn die so zugeführten Blutelemente müssen im Gewebe untergehen und können nur durch ihre Abbauprodukte einen Reiz auf das blutbildende Knochenmark ausüben.

Angesichts dieser Schwierigkeiten der intravenösen Transfusion war es besonders zu begrüßen, daß jüngst *Siperstein* [2]) auf einen neuen Weg der Blutzufuhr aufmerksam gemacht hat, der allem Anschein nach eine Blutüberpflanzung mit intakten Blutzellen genau so ermöglicht wie die intravenöse Transfusion. Dieser Weg ist die *intraperitoneale* Einverleibung des Blutes. Schon vor vielen Jahren hat *Ponfick* [3]) auf diese Art der Blutzufuhr hingewiesen; aber trotz gelegentlicher Empfehlungen hat sich die Technik der intraperitonealen Infusion nicht eingeführt. Nur die Gynäkologen machen von ihr bei der Operation extrauteriner Schwangerschaften Gebrauch, indem sie — eine Art von Autotransfusion — das in der Bauchhöhle befindliche Blut nicht entleeren, sondern dort zu belassen pflegen.

In der Kinderheilkunde ist die Furcht vor der intraperitonealen Infusion gewichen, seitdem man in den letzten Jahren intraperitoneale Salzwasser- und Zuckerinfusionen zur Bekäm-

---

[1]) *Klotz*, Behandlung von Nierenleiden im Kindesalter. M. M. Wschr. 1923. Nr. 44.

[2]) *Siperstein* und *Sansby*, Intraperit. Transfus. with citrat. Blood. Am. journ. of Children. Februar 1923 und n. *Siperstein*. Ebenda. März 1923.

[3]) Zit. nach *Siperstein*.

pfung exsikkotischer Zustände mit Erfolg angewendet hat [*Weinberg*[1]), *Renz*[2])]. Schneller als auf anderen Wegen gelingt es durch intraperitoneale Zufuhr, Wasser zur Retention zu bringen. Wie schnell diese Resorption erfolgt, hat jüngst *Platou*[3]) durch Bestimmung von intraperitoneal zugeführtem Diphtherieantitoxin im Blute erwiesen; während bei intramuskulärer Verabreichung des Serums erst 48—72 Stunden später das Antitoxin im Blut nachweisbar war, ließ sich bereits 36 Stunden nach intraperitonealer Injektion die Antitoxinvermehrung im Blute feststellen.

Als ein Nachteil der intraperitonealen Zucker- und Salzinfusion muß die bisweilen danach eintretende Reizung des Peritoneums gelten, die die Resorption stören kann und wohl auch stört. *Bessau*[4]) beschreibt zum Beispiel einen Sektionsbefund nach reichlicher intraperitonealer Infusion von Traubenzuckerlösung, bei dem eine breite sulzige Ödemschicht im subperitonealen Gewebe und in der Muskulatur auffiel.

Wenn solche peritonealen Reizerscheinungen von den physikalisch-chemisch dem Gewebe nicht adäquaten Salz- und Zuckerlösungen ausgehen, so wird man ein gleiches bei der Infusion von Blut kaum zu fürchten haben.

Andere Bedenken sind es, die zu zerstreuen sind, bevor man sich zur Technik der intraperitonealen Blutzufuhr entschließt. Drei Hauptfragen gilt es zu beantworten, Fragen, die sich bereits *Siperstein* gestellt und selbst auf Grund experimenteller und klinischer Studien beantwortet hat.

1. Ist die intraperitoneale Transfusion von Blut gefahrlos? *Siperstein* bejaht diese Frage, weil er ernste nachteilige Folgen nicht beobachtet hat. Ohne Einschränkung können wir auf Grund unserer Erfahrungen dieser Antwort nicht zustimmen. Wir können nicht verschweigen, daß wir zweimal ernste Zufälle erlebt haben. In einem Falle kam es im Anschluß an die intraperitoneale Transfusion, es war unglücklicherweise der erste von uns so behandelte Patient, zu einer eitrigen Peritonitis mit einer großen Zahl abgekapselter Abszesse zwischen den einzelnen Darmschlingen,

---

[1]) *Weinberg*, Die intraperitoneale Infusion. M. M. Wschr. 67. Nr. 44.

[2]) *Renz*, Zur Frage der intraperitonealen Infusion. M. M. Wschr. 1922. Nr. 37.

[3]) *Platou*, Antitoxin in diphtheria. A comperative Study of the usual methods of administration with the intraperitoneal method. Archives of pediatrics. Sept. 1923.

[4]) *Bessau*, Über enterale Infektion. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 22. 280. (1922).

ohne daß eine Verletzung des Darms nachzuweisen war. Es handelte sich um einen hoffnungslosen Fall von Jaksch-Hayemscher Anämie mit doppelseitiger Bronchopneumonie. Vielleicht trug die extreme Erniedrigung der Widerstandskraft dieses Kindes die Hauptschuld an der Entwicklung der Peritonitis, besitzt doch das Peritoneum in normalen Zeiten eine gewaltige Schutzkraft gegenüber der bakteriellen Invasion. Immerhin mahnt ein solches Vorkommnis zur allergrößten Vorsicht; denn die Indikation zur intraperitonealen Transfusion erstreckt sich hauptsächlich auf schwere Anämien, die alle durch Resistenzeinbußen charakterisiert sind. Die Punktion sollte deshalb nicht weniger aseptisch ausgeführt werden als jede Laparatomie.

Ein anderes Mal mußten wir bei der Obduktion eines 30 Stunden vor dem Tode transfundierten dekomponierten Kindes eine oberflächliche nicht perforierende Verletzung der Darmoberfläche feststellen; in der Serosa des absteigenden Dickdarms fand sich ein etwas über linsengroßes, blaurotes Hämatom, über dem etwa in der Länge von ½ cm die Serosa eingerissen war. Die Schleimhaut des Darms war intakt.

Es ergibt sich daraus, daß die Furcht vor einem Einstich in den Darm nicht unbegründet ist, und man hat alle Sorgfalt darauf zu verwenden, daß eine solche Verletzung vermieden wird (s. später Technik). Alle übrigen Infusionen verliefen ohne Zwischenfall, und ich möchte glauben, daß bei sorgfältiger Injektionstechnik die damit verbundenen Gefahren auf ein sehr geringes Maß herabgesetzt werden können.

2. Wird das intraperitoneal infundierte Blut aus der Bauchhöhle rasch und vollkommen resorbiert? *Siperstein* fand 24 Stunden nach der Injektion gelegentlich einer Autopsie keine Reste des einverleibten Blutes mehr vor. Dem können wir aus eigener Erfahrung hinzufügen, daß die Resorptionsschnelligkeit recht verschieden zu sein scheint. Einmal fanden wir bereits 3 Stunden nach der Infusion (bei infektiöser Toxikose) keine Spur von Blut mehr vor; ein anderes Mal (Miliartuberkulose) war 24 Stunden nach der Infusion noch ein kleiner Rest, zirka 2 ccm, eingedickten, nicht geronnenen Blutes vorhanden, und ein drittes Mal (Dekomposition) waren die Blutreste 30 Stunden nach der Infusion nicht unbedeutend, zirka 10 ccm von 60 ccm zugeführten Blutes. Dabei scheint das Plasma schneller aufgenommen zu werden als die Erythrozyten; denn das in den abhängigen Partien der Bauchhöhle noch vorhandene Blut war dickflüssig, fast gallertartig, aber

nicht geronnen. Die roten Blutkörperchen waren erhalten, zeigten aber zumeist Stechapfelform. Offenbar hängt die Resorptionsgeschwindigkeit im einzelnen Fall sehr von dem Stande der Blutzirkulation ab. Bei ausgesprochener Kreislaufschwäche, wie sie bei den infundierten Kindern nach der Natur der Sache häufig ist, wird man kaum mit einer sehr schnellen Aufnahme der korpuskulären Blutelemente rechnen dürfen. Schneller als die Blutkörperchen wird das Blutplasma aufgenommen; das ist für jene Fälle von Bedeutung, in denen das therapeutische Ziel auf eine rasche Auffüllung des Blutvolumens, z. B. bei Exsikkosen, gerichtet ist.

3. Wird das injizierte Blut ohne morphologische Veränderungen als solches in die Blutbahn aufgenommen? Diese Frage, die zugleich die Kernfrage darstellt, haben *Opitz* und *Halbertsma* für die intravasale Blutzufuhr exakt beantwortet, indem ihnen der Nachweis gelang, daß nach der Transfusion eine Anreicherung des Blutes mit Erythrozyten um die theoretisch errechneten Mengen stattfindet. Dasselbe gilt bemerkenswerterweise auch für die intraperitoneale Infusion. Bei ausgebluteten Tieren konnte *Siperstein* eine sofortige Ergänzung des Blutes um den Anteil, der jeweils der zugeführten Blutmenge entsprach, konstatieren, und diese Ergänzung trat bedeutend rascher ein als etwa nach subkutaner oder intramuskulärer Einverleibung von Blut. Er konnte in einem interessanten Versuch auch beweisen, daß das fremde Blut als solches eine gewisse Zeit in der Blutbahn erhalten bleibt. Injizierte er in die Bauchhöhle von Kaninchen Taubenblut mit kernhaltigen roten Blutkörperchen, so konnte er 15 Minuten später bei den Kaninchen die Taubenblutkörperchen nachweisen, und diese Zellen hielten sich noch 24 Stunden in der Blutbahn und verschwanden erst nach 30 Stunden. Es war damit die Tatsache außer jeden Zweifel gesetzt, daß die korpuskulären Elemente des Blutes vom Peritoneum aus ohne Strukturveränderungen in die Blutbahn Aufnahme finden.

Auf Grund dieser experimentellen Vorarbeiten hat *Siperstein* die intraperitoneale Blutinfusion bei Kindern und Erwachsenen in einer Reihe von Fällen mit Erfolg ausgeführt. Es erschien uns dadurch dieses Heilverfahren genügend gesichert, um in breiterem Maße klinische Verwendung zu finden.

Die *Indikationen* für die intraperitoneale Blutzufuhr sind die gleichen wie bei der intravasalen. In erster Linie kommt das Verfahren für schwer *anämische* Krankheitszustände in

Betracht; indes ist der Kreis der Indikationen für die Bluttransfusion in letzter Zeit immer weiter gezogen worden. So empfahl jüngst *Spencer Davis*[1]) die Transfusion zur Behandlung schwerer Fälle von Pyurie, und *Siperstein* führte sie ganz allgemein bei schweren Erschöpfungskrankheiten, z. B. auch bei Syphilis, aus.

Wenn man solch allgemeine Indikation auch nicht gelten lassen will, so dürfte die Indikation zur Blutüberpflanzung doch bei schweren *Dekompositionen* gegeben sein, bei denen nach *Marriot*[2]) die Gesamtblutmenge um die Hälfte gegenüber der Norm vermindert und dadurch das Blutumlaufvolumen beträchtlich eingeschränkt ist. Von besonderer Bedeutung könnte die Bluttransfusion schließlich bei der Behandlung *toxischer* Zustände des Säuglings sein, in deren Vordergrund die Exsikkose steht. Es herrscht bei allen Kinderärzten, wie sehr auch die pathogenetischen Vorstellungen über das Zustandekommen der Toxikose auseinandergehen mögen, darüber Übereinstimmung, daß die Entgiftung intoxizierter Kinder aufs engste verknüpft ist mit der Wiederherstellung eines normalen Wasserbestandes im Gewebe und im Blut. Zur Erreichung dieses Zieles dient die Zufuhr von Wasser und Salz- oder Zuckerlösungen auf den verschiedensten Wegen, oral, rektal, subkutan und intraperitoneal; neuerdings hat *Bessau* (l. c.) sogar die intrakardiale Zufuhr von Wasser angeraten. Über den Erfolg dieser Art der Wasserzufuhr liegen aber größere Erfahrungen noch nicht vor. Auf allen diesen Wegen gelingt es, Wasser in den Geweben zur Retention zu bringen; indes dürften weitgehende Unterschiede in der Wasserspeisung der Gewebe auf den verschiedenen Zufuhrwegen bestehen. So hat jüngst *Kleinschmidt*[3]) gezeigt, daß das bei eiweißreicher und konzentrierter Ernährung auftretende alimentäre Fieber durch rektale Zufuhr von Wasser nicht beseitigt werden kann, während orale Zufuhr von Wasser dieses Fieber hintanhält. Darüber hinaus fragt es sich, und diese Frage hat schon *Bessau* aufgeworfen, ob das in Salz- und Zuckerlösungen zugeführte Wasser überhaupt in den ausgetrockneten Zellen Aufnahme findet. Wenn Oligurie oder so-

---

[1]) *Spencer Davis*, An efficient treatment for resistent cases of pyelitis. Arch. of pediatrics. Oktober 1923.

[2]) *Marriot*, Zur Kenntnis der Ernährungsstörung des Säuglingsalters. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. S. 426. 1923.

[3]) *Kleinschmidt*, Enterales Eiweißfieber und alimentäre Intoxikation. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 103. 113. (1923).

gar Anurie trotz reichlicher Wasserzufuhr bestehen bleiben, so ist diese Frage kaum zu bejahen. Nicht die durstende Zelle nimmt das retinierte Wasser auf, sondern es kommt zu einer Vermehrung des Zwischenzellwassers, die sich häufig im klinischen Ödem manifestiert. Mit Recht weist *Bessau* darauf hin, daß die Ausbildung des Ödems die Befriedigung des „Restitutionsdurstes der Zelle“ geradezu verhindert und die intrazelluläre Wasseraufnahme vereitelt. Angesichts dieser Schwierigkeiten der zellulären Hydratation haben wir uns die Frage vorgelegt, ob es nicht durch Zufuhr normalen Blutes eher gelingt, die so bedeutsame Wasserversorgung der Zelle herbeizuführen. Sicherlich vermag sie die bestehende Eindickung des Blutes Intoxizierter herabzumindern. Vielleicht aber wird auch die ausgetrocknete Gewebszelle aus dem homolog zusammengesetzten Blute eher das notwendige Wasser entnehmen können als aus der inadäquaten Salz- oder Zuckerlösung.

Ob die Wirkung der Blutzufuhr sich in der besseren Wasserversorgung der Zelle erschöpft, oder ob daneben in dem Blute noch biologisch wertvolle Bestandteile dem toxisch erkrankten Kinde zugeführt werden, steht dahin. Wenn das Blutvolumen um fast 1/3 der Gesamtblutmenge des Säuglings erhöht wird, so ist die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, daß die Umspülung des Gewebes mit diesem intakten Blut auch für die Entgiftung der Zelle von Bedeutung ist. Man braucht nur an die Erleichterung der oxydativen Vorgänge zu denken, die durch die Blutkörperchenzufuhr ermöglicht wird. Allein in dieser Richtung bewegt man sich auf hypothetischem Boden.

Aus dem Kreise der Indikationen haben wir diese drei Gebiete für die Behandlung mit intraperitonealen Infusionen ausgewählt, erstens die *Anämien*, ein Gebiet, auf dem unsere Erfahrung noch gering ist, zweitens *Toxikosen* alimentären und infektiösen Ursprungs, und drittens schwere *Atrophien*, namentlich dann, wenn Durchfälle eine Hungerpause nötig machten und Kollapsgefahr bestand. Im ganzen wurden bisher ungefähr 25 Fälle der intraperitonealen Bluttransfusionen unterzogen.

Die *Technik* der Bluttransfusion ist sehr einfach. Das in einer 3½ % igen Natriumzitrikumlösung aufgefangene Spenderblut (die Natriumzitrikumlösung soll 10 % des Blutvolumens betragen) wird in eine große Rekordspritze aufgenommen und direkt aus dieser durch Einstich in die Bauchdecken injiziert. Als Einstichstelle wählten wir nicht die sonst übliche Gegend

zwischen Nabel und Blase, sondern wir pflegten in der Regio mesogastrica links ungefähr 3 Querfinger vom Nabel zu injizieren. Um eine Verletzung des Darms, wie sie vorher erwähnt wurde, zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Kanüle im spitzen Winkel zur Bauchdecke einzuführen. Der Einstich durch die Bauchwand begegnet gewissen Schwierigkeiten bei meteoristisch aufgetriebenem Bauch sowie bei atonischen Bauchdecken. Man muß in diesen Fällen auf die Kanüle einen verstärkten Druck ausüben, auf den sie bisweilen überraschend mit einem ruckartigen Eindringen in die Bauchhöhle antwortet, ohne daß man die Tiefe des Eindringens beherrscht. Zur Vermeidung dieser mißlichen Situation, durch die es auch gelegentlich zur Verletzung des Darmes kommen kann, ist anzuraten, zunächst die Bauchhaut und das subkutane Gewebe mit einem spitzen Skalpell zu durchtrennen oder vermittels eines sterilen Schneppers, wie er bei der Blutuntersuchung verwendet wird, zu durchstechen. Durch die so entstandene Schnitt- oder Stichwunde kann eine an der Spitze abgefeilte Kanüle leicht eingeführt werden, und es erübrigt sich jeder stärkere Druck bei der Einführung. Daß nach den Regeln der Asepsis nicht anders wie bei einer Laparatomie vorzugehen ist, wurde schon vorher erwähnt. Die Stelle des Einstichs sollte durch Betupfen mit Jodlösung desinfiziert werden.

Die Injektion des Blutes erfolgte mittels einer 100-ccm-Rekordspritze. Eine vorherige Prüfung des Blutes auf Agglutination und Hämolyse haben wir nicht angestellt, weil diese Phänomene bei der intraperitonealen Infusion weniger zu befürchten sind als bei direkter intravasaler Transfusion. Komplikationen sind infolge dieser Unterlassung nicht eingetreten; doch wird man gut daran tun, da, wo die Zeit es erlaubt, solche Spender auszuschließen, deren Blut im Reagenzglas hämolytisch wirkt (vgl. *Opitz* über die Technik der Vorprüfung des Blutes). Tuberkulose und Lues des Spenders müssen selbstverständlich ausgeschlossen sein.

Nach der Injektion wurden nennenswerte Reaktionen nicht beobachtet (mit Ausnahme der vorher erwähnten Peritonitis). Zumeist pflegt sich nach der Infusion ein gewisser Meteorismus einzustellen, z. B. Bauchumfang um den Nabel gemessen.

vor der Infusion	40	40 cm
1. Tag nach der Infusion	43	41 „
2. „ „ „ „	44	42,5 „
3. „ „ „ „	41	41 „
4. „ „ „ „	40	40,5 „

Wie die Messungen zeigen, schwindet die meteoristische Auftreibung bald, und am 4. Tage nach der Infusion sind die Maße wieder zur Norm zurückgekehrt. Eine gewisse Unruhe sowie schmerzhaftes Schreien stellen sich nicht selten am Tage der Infusion ein; sie sind leicht durch Narkotika zu bekämpfen. Bisweilen haben wir auch Temperaturerhebungen am Tage nach der Infusion beobachtet, einmal bis 39°. Indessen bleibt zumeist jeder Temperaturanstieg aus.

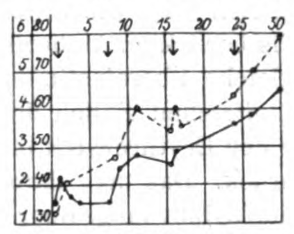
Wenn wir nunmehr über den *Einfluß* der intraperitonealen Infusion berichten, so muß vorausgeschickt werden, daß unsere Erfahrungen noch zu gering sind, um schon ein abschließendes Bild von der Wirkung dieses Verfahrens zu geben. Der Zweck dieser kurzen Mitteilung ist mehr darauf gerichtet, die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf diesen neuen Weg der Blutzufuhr zu lenken, als ein erschöpfendes Bild der Wirkung zu geben. Das wird erst möglich sein, wenn eine größere Reihe von Beobachtungen vorliegen. Es soll deshalb davon abgesehen werden, an dieser Stelle Erfolge und Mißerfolge aufzuzählen und abzuwägen; das sei einer ausführlicheren Publikation vorbehalten. Auch auf die Wiedergabe der Krankengeschichten der bisher behandelten Patienten soll verzichtet werden. Zur Illustration des Erfolges der intraperitonealen Blutzufuhr sei es erlaubt, uns auf die Wiedergabe zweier Krankengeschichten zu beschränken.

1. *Jaksch-Hayemsche Anämie.* I. R. 7 Monate, Gewicht 5200 g, Länge 61 cm. Sehr blasses muskelschwaches Kind mit leidlichem Fettpolster. Schleimhäute fast weißblaß. Einzelne petechiale Hautblutungen im Gesicht, geringe Ödeme an den Unterschenkeln. Häufige Bronchitis und Bronchopneumonie in der Anamnese. Seit 8 Wochen ständiges Fieber zwischen 38 und 39° und Gewichtsstillstand. Die Milz 3—4 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel hart. Sonstige Organe o. B. Blutstatus: Hämoglobin (Sahli) 33 %, Erythrozyten 1,6 Millionen, Leukozyten 10 000, 1 % Normoblasten, Polychromasie, Poikilozytose, vereinzelte Megalozyten. Es handelt sich also sowohl nach dem allgemeinen klinischen Bild — Blässe, Ödeme, Hautblutungen, Resistenzsenkung — als auch nach dem hämatologischen Status um eine mittelschwere Anaemia pseudoleucaemica.

Die erste intraperitoneale Bluttransfusion wurde am 22. 10. 1923 aufgeführt, und zwar von 60 ccm. Die zweite am 29. 10. von 75 ccm, die dritte am 7. 11. ebenfalls von 75 ccm, die vierte

am 16. 11. von 70 ccm. Die prompte Heilwirkung der Infusionen geht aus folgenden Veränderungen des Blutbildes hervor (vgl. Kurve).

Die angeführten Werte beweisen den prompten und vollen Erfolg der Behandlung. Unter der Wirkung der Blutinfusion hob sich in etwas über 4 Wochen die Zahl der Erythrozyten von 1,6 auf 4,6 Millionen pro cmm. Das Hämoglobin stieg



—— Erythrozyten. - - - Hämoglobin (nach Sahli). ↓ Intraperitoneale Bluttransfusion.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin	
22. 10.	1,6	33	
	Transfus. 60 ccm		theor. errechnete Zunahme (nach *Opitz*) 720000 Erythr.[1]
22. 10.	2,16	38	
23. 10.	1,77	40	
29. 10.	1,6	42	
	Transfus. 75 ccm		„ „ 900000 „
30. 10.	2,2	48	
3. 11.	2,75	60	
7. 11.	2,46	55	
	Transfus. 75 ccm		„ „ 900000 „
7. 11.	2,88	60	
8. 11.	2,93	56	
	Transfus. 70 ccm		„ „ 850000 „
16. 11.	3,62	64	
18. 11.	3,88	70	
1. 12.	4,6	80	

von 33 auf 80 %. Gleichzeitig schwanden alle Zeichen der Knochenmarkreizung aus dem Blut und die Schwellung der Milz. Der Hebung der Anämie entsprach die Besserung des Allgemeinzustandes. Das vordem mißgelaunte Kind wurde munter, die Farbe seiner Haut und der Schleimhäute besserte sich mit jeder neuen Infusion, der Appetit nahm zu, so daß die

[1]) Die Berechnungen von *Opitz* und *Halbertsma* differieren um ein weniges, indem *Opitz* die Blutmenge auf den 14. und *Halbertsma* auf den 13. Teil des Körpergewichtes berechnet. Im ersten Fall entspricht eine Anreicherung des Blutes um eine Million 15 ccm, im zweiten 14 ccm Spenderblut pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers. Bei Verwendung von Zitratblut vermindert sich das erhaltene Resultat um die 10 % des Zitratzusatzes.

bis dahin notwendige Sondenfütterung ausgesetzt werden konnte. Langsam sank das 8 Wochen lang bestehende Fieber im Laufe der Behandlung zur Norm, und es kam nach der langen Zeit des Gewichtsstillstandes zur stetigen Gewichtszunahme. Im ganzen also trat ein Erfolg ein, wie er nicht anders bei der intravasalen Transfusion von *Opitz* beschrieben worden ist.

Bei einem Vergleich der theoretisch errechneten Blutmenge und der jeweils bewirkten Meliorisation des Blutes fällt auf, daß nicht die gleiche Übereinstimmung zwischen beiden besteht wie in den *Opitz*schen Fällen der direkten Bluttransfusion. Die Zunahme der Erythrozyten blieb hinter der errechneten stets etwas zurück. Das mag daran liegen, daß das in die Bauchhöhle injizierte Blut langsamer in die Blutbahn Aufnahme findet als bei intravenöser Injektion. Auch ist bemerkenswert, daß die Vermehrung der Erythrozyten bei der ersten Infusion nur von kurzer Dauer war. Bereits am Tage nach der Blutzufuhr kehrte die Erythrozytenzahl wieder zum Ausgangswert zurück. Man muß daraus auf einen raschen Untergang der zunächst infundierten roten Blutkörperchen schließen. Den übrigen Infusionen jedoch schloß sich eine dauernde Steigerung der Erythrozyten und des Hämoglobins an, eine Steigerung, die sich nach der letzten Infusion spontan fortsetzte. Offenbar war zu dieser Zeit die selbständige Funktion des kindlichen hämatopoetischen Systems wiederhergestellt.

Schwieriger ist die Entscheidung über den Erfolg der intraperitonealen Infusion bei *Intoxikationen* und *Atrophien*. Obwohl uns hier schon eine größere Erfahrung zu Gebote steht, fällt es schwer, eine jeweilige Besserung im Krankheitszustand ausschließlich auf eine Einwirkung der Blutzufuhr zurückzuführen; denn der schwere Zustand der Patienten erfordert neben der Bluttransfusion die Anwendung des ganzen übrigen therapeutischen Rüstzeuges, namentlich in bezug auf die Diätetik. Wenn man von einem Erfolg in diesen Fällen sprechen will, so ist man mehr auf den klinischen Eindruck als auf exakte Zahlen angewiesen. Der klinische Eindruck geht dahin, daß die intraperitoneale Infusion ein wirksames Hilfsmittel bei der Bekämpfung der Exsikkose in toxischen Zuständen und bei der Vermeidung des Kollapses bei Atrophien ist. Eine Panazee wird niemand von ihr erwarten, und in schwersten Fällen ist der Tod auch durch diese Behandlungsweise nicht abzuwenden.

Als Beispiel eines günstigen Effektes der Bluttransfusion sei ein Fall schwerer alimentärer Intoxikation angeführt.

3 Wochen alter Säugling, Gewicht 3000 g, nach einer 3 Tage bestehenden akuten Dyspepsie, tritt bei einer Ernährung mit 2/3 Milch und 8% Zucker ein plötzlicher Gewichtssturz von 400 g und eine schwere Intoxikation ein. Temperaturerhöhung nur gering (37,6), außerordentlich starker Wasserverlust, die Haut läßt sich in hohen Falten abheben, die lange persistieren. Graues Kolorit, toxische Atmung, schwerster Verfall. Gleichzeitig mit der Hungerpause intraperitoneale Infusion von 60 ccm Blut; das ist ungefähr 1/3 des Gesamtblutvolumens. Dann Ernährung mit kleinen Mengen zentrifugierter Frauenmilch. Sistieren des Gewichtsverlustes, Besserung der Exsikkose und Entgiftung. Ungestörte Rekonvaleszenz.

Die Superposition des Spenderblutes ist bei der Eindickung des Blutes intoxizierter Kinder nicht ebenso eindeutig nachzuweisen wie bei der Anämie. Je nach dem Grade der Eindickung scheint es einmal zur Vermehrung, ein andermal zur Verminderung der roten Blutkörperchen nach der Infusion zu kommen; das dürfte wohl davon abhängen, ob durch die Bluttransfusion im einzelnen Falle die Eindickung des Blutes vermindert wird oder nicht. Einige Male beobachteten wir nach der Überpflanzung größerer Blutmengen (über 1 Million pro cmm) eine Verminderung der bis dahin erhöhten Erythrozytenzahl, die wahrscheinlich mit einem Rückgang der Bluteindickung in Zusammenhang zu bringen ist. In anderen Fällen, in denen die Exsikkose und die Bluteindickung weniger hochgradig war, entsprach die Vermehrung der roten Blutkörperchen der berechneten Blutmenge. Hier werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

In dem vorliegenden Falle stieg die Zahl der Erythrozyten von 4 420 000 auf 6 200 000 nach der Infusion, bei einer theoretisch errechneten Überpflanzung von 1 500 000 pro cmm, also entsprechend der zugeführten Blutmenge.

Demgegenüber sei eine Senkung nach der Infusion, wie sie bei einem anderen Patienten mit Intoxikation eintrat, mitgeteilt: vor der Infusion 6,17 Mill., nach der Infusion 4,48 und 4,70 Mill. (bei Zuführung von 1 Million pro cmm).

Fassen wir unsere Erfahrungen zusammen, so möchten wir die intraperitoneale Bluttransfusion als einfache Methode der Blutüberpflanzung für alle jene Fälle empfehlen, in denen die intravasale Infusion schwierig oder unmöglich ist. Im Erfolg scheint ein Unterschied zwischen den beiden Wegen der Bluttransfusion nicht zu bestehen; jedoch sind zum endgültigen Urteil noch weitere Beobachtungen notwendig.

XV.

(Aus der chirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Chefarzt: Privatdozent Dr. *Monnier*].)

Zur Frage der funktionellen und anatomischen Spätresultate der Gaumenspaltenoperation.

Von

Dr. E. MONNIER.

In einer früheren Arbeit [1]) habe ich an Hand von 90 Fällen von Gaumenspaltenoperationen, die ich im Kinderspital Zürich ausgeführt hatte, die unmittelbaren Resultate der Operation mitgeteilt und aus den damaligen Ergebnissen folgende Schlüsse gezogen:

1. Die Mehrzahl der guten anatomischen Resultate werden erzielt, wenn man die Gaumenspaltenträger im zweiten Jahre operiert.
2. Die Operation in den ersten Lebensmonaten ist nicht ungefährlich und jedenfalls nicht absolut erforderlich; demgegenüber bietet die Operation im zweiten Jahre weit weniger Gefahren und hat den Vorteil, daß die technischen Schwierigkeiten in diesem Alter viel leichter überwunden werden können.

Seit dem Abschluß jener Arbeit habe ich unter den gleichen Gesichtspunkten eine weitere Serie von 25 Patienten ohne einen einzigen Todesfall operiert, so daß ich über ein Material von 115 Fällen verfüge. Wie die früheren Fälle, so wurden auch die neuen nach der Methode von *Langenbeck-Baizeau* operiert, und zwar die große Mehrzahl einzeitig; nur bei einigen, besonders schwierigen Spalten wurde das zweizeitige Verfahren in Anwendung gebracht. Ohne an dieser Stelle auf die Methodik der Operation eintreten zu wollen, mag erwähnt sein,

---

[1]) *Monnier*, Über Gaumenspaltenoperationen. Schw. Med. Wschr. 1921. Nr. 42.

daß wir uns bei den letzten Operationen einige Neuerungen der Technik zunutze gemacht haben, wie z. B. das Absaugen des Blutes während der Operation durch eine Wasserstrahlpumpe und die Einführung der Plattennahttechnik nach *Brophy*.

Nachdem ich mich in meiner früheren Arbeit mit den unmittelbaren Erfolgen der Operation, insbesondere mit den anatomischen Verhältnissen beschäftigt hatte, soll der Zweck dieser Arbeit sein, einige Aufklärung zu schaffen über die Spätresultate unserer Gaumenoperationen, ganz besonders in bezug auf die Funktion. Eine Nachuntersuchung des Materials in dieser Hinsicht erschien mir deswegen zweckmäßig, weil sich solche Bearbeitungen nur recht spärlich in der neueren Literatur finden. Hauptsächlich fehlen uns größere Untersuchungsreihen über die Erfolge der Operation in den ersten zwei Lebensjahren, weil die Zahl der in diesem Alter Operierten in den älteren, ausgezeichneten Publikationen von *Kappeler*, *Ehrmann*, *Sultan* und *Ranzy* eine sehr geringe ist. Und dieser Mangel macht sich um so mehr geltend, als die Frühoperation in den letzten Jahren immer mehr empfohlen und ausgeführt wird, ohne daß die Autoren darüber einig sind, ob die Zurückverlegung der Operation in die ersten Lebensjahre auch wirklich die erhoffte Verbesserung der Prognose bringe. Von diesem Gesichtspunkte aus schien es mir sehr wünschenswert, auch mein Material einer gründlichen Revision zu unterziehen, um dadurch der immer noch umstrittenen Frage des günstigsten Operationszeitpunktes etwas näher zu kommen. Um ein möglichst genaues Bild der Späterfolge zu bekommen, habe ich alle erreichbaren Patienten selbst untersucht, sowohl auf die anatomischen Verhältnisse der Kiefer an Hand von Abdrücken, als auch in bezug auf die Sprache. Eine gewisse Anzahl von Untersuchungen habe ich zusammen mit Herrn Prof. *Stoppany*, dem Direktor der zahnärztlichen Schule, vorgenommen, dem ich auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank für seine wertvolle Hilfe aussprechen möchte.

Von 115 Operierten konnte ich 65 persönlich untersuchen. 28 Patienten erteilten mir schriftliche Auskunft auf einem detaillierten Fragebogen, der alle uns interessierenden Punkte enthielt. Von 22 Patienten erhielten wir keine Auskunft. Drei davon sind kurz nach der Operation, zwei weitere an interkurrenten Krankheiten später gestorben. Bei den übrigen war die Operation so kurz vorher ausgeführt worden, daß ich verzichtete, einen Fragebogen zu schicken.

Wenn auch meine Nachuntersuchungen nicht ganz lückenlos sind, so erlauben ihre Ergebnisse doch einen ziemlich wahrheitsgetreuen Einblick in die wichtigen Fragen. Selbstverständlich muß ich mich im Rahmen dieser Arbeit auf die allgemeinen Gesichtspunkte beschränken, da es viel zu weit führen würde, alle die kleinen Eigentümlichkeiten eines jeden Falles besonders zu berücksichtigen. Aus dem gleichen Grunde und namentlich aus Raumrücksichten bin ich gezwungen, auf die Wiedergabe der Krankengeschichten und der speziellen Resultate der Nachuntersuchungen zu verzichten.

Bevor wir zu unserem eigentlichen Thema, den Spätresultaten, übergehen, sei noch ein kurzer Ausblick gestattet auf die Lebenstüchtigkeit der Gaumenspaltenträger im allgemeinen: In den früheren Arbeiten wird immer wieder betont, daß die Kinder, die mit Gaumenspalten zur Welt kommen, quoad vitam eine sehr schlechte Prognose haben, und daß ein sehr großer Teil dieser Kinder nicht über das Säuglingsalter hinauskommt. So berechnen *Simon* und *Rouge*, aber auch *Karger* in einer vor einigen Jahren erschienenen Arbeit, die Mortalität dieser Kinder in den ersten zwei Lebensjahren auf 30%. Hauptsächlich sollen sie interkurrenten Lungen- und Darmaffektionen zum Opfer fallen. *Rouge* erzählt, daß er im Jahre 1870 in Lausanne nur eine einzige Patientin mit Gaumenspalte gekannt habe, und zieht daraus den Schluß, daß die in einer Stadt von 20000 Einwohnern sicher zahlreich vorkommenden Spaltenträger schon in den ersten Lebensjahren gestorben sein mußten. In unserer Gegend scheinen die Verhältnisse wesentlich besser zu sein, kann ich mich doch nicht erinnern, daß eines der Kinder, die mir gewöhnlich kurz nach der Geburt zur Untersuchung gebracht wurden, später wegen Todes nicht zur Operation gekommen wäre. Wir haben also mit dieser Gefahr der Spaltenträger nicht besonders zu rechnen, und ich führe mit Rücksicht auf diese Tatsache, die wohl mit der besseren Säuglingsfürsorge zusammenhängt, die Frühoperation nicht aus vitaler Indikation aus, wie sie *Wolff* und *Kappeler* befürworteten; es sind, wie wir sehen werden, vielmehr andere Gründe, die mich bewegen, so rasch als möglich normale anatomische Verhältnisse zu schaffen.

Was das Fortkommen der Spaltenträger im späteren Leben betrifft, so hängt dies in erster Linie ab von der Entwicklung der Sprache, und da die anatomischen Verhältnisse für diese eine ausschlaggebende Rolle spielen, ist es vollkommen begrün-

det, daß man die Prognose danach einzuschätzen trachtet. Dabei darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß auch noch andere Faktoren für den Erfolg der Operation entscheidend werden können; so neben chronischen Katarrhen ganz besonders schlechtes Gehör und mangelhafte Intelligenz. Wie meine Zusammenstellung ergibt, sind derartige Störungen gar nicht so selten mit den Gaumenspalten vergesellschaftet. Ich fand unter meinen Patienten 10 Fälle, bei denen eine Störung der geistigen Entwicklung von der leichten Debilität bis zur schweren Idiotie vorhanden war; 11 Patienten zeigten wechselnden Grad von Schwerhörigkeit, wovon einer vollständige Taubheit und endlich 8 Neigung zu hartnäckigen katarrhalischen Entzündungen der oberen Luftwege.

Nach diesen kurzen Erwägungen über die Prognose im allgemeinen, kehren wir zu unserem Hauptthema zurück und beschäftigen uns vorerst mit den

anatomischen Spätresultaten.

Es ist selbstverständlich, daß die Qualität der Sprache nach der Operation in hohem Maße von den neugeschaffenen, anatomischen Verhältnissen abhängt. Je besser es uns gelingt, dieselben normal zu gestalten, desto günstiger wird in der Regel auch die Aussicht auf eine gute Funktion sein. Leider ist eine vollständige Restitution nicht immer möglich, teils, weil die Spaltverhältnisse zu kompliziert sind, teils, weil die Operation nicht in vollkommener Weise gelingt oder, wo sie vorerst vollkommen gelungen scheint, der Erfolg später dadurch beeinträchtigt wird, daß bei intakter Naht eine starke, narbige Zusammenziehung der Weichteile sich einstellt. Dieselbe bedingt eine unregelmäßige, derbe, wulstige Beschaffenheit des Gaumendaches und, was noch schlimmer ist, eine Verkürzung und eine Spannung des weichen Gaumens. Die Beweglichkeit desselben wir dadurch vielfach beeinträchtigt, auch wenn man sich bei der Operation sorgfältig gehütet hat, den Muskelapparat des Velum nicht zu schädigen. Infolge dieser Verkürzung und Spannung vermag der weiche Gaumen den Nasenrachenraum bei der Phonation nicht mehr vollständig zu schließen, und es resultiert notwendigerweise eine näselnde Sprache. Bei der Nachuntersuchung meiner Patienten fiel mir auf, daß diese Weichteilschrumpfung hauptsächlich in denjenigen Fällen in Erscheinung trat, wo die Heilung der Naht nicht primär erfolgte. Etwa aufgetretene Lücken und partielle Dehiszenzen konnten sich allerdings in einzelnen Fällen spontan schließen

oder durch sekundäre Operation zur Vernarbung gebracht werden, aber stets geschah dieselbe auf Kosten der Länge und der Beweglichkeit des weichen Gaumens. Es sind zahlreiche Verfahren erdacht worden, um die narbige Retraktion zu verhindern oder zu kompensieren, ohne daß die Resultate bis jetzt ganz befriedigend wären.

Eine weitere unangenehme Spätfolge der Operation ist die mangelhafte Entwicklung des Oberkiefers, die zu einer abnormen Kürze und Schmalheit desselben und infolgedessen zu einer Inkongruenz der Zahnreihen resp. der Kauflächen führt. *Lexer* sieht in dieser Verengung der Alveolarbögen einen Hauptnachteil der Frühoperation. Er nimmt an, daß sich infolge der Schrumpfung der Weichteilperiostlappen die weichen Knochen der Frühoperierten nicht nach der Breite entwickeln können und deshalb im Wachstum zurückbleiben. In meinen Fällen konnte ich diese unangenehme Komplikation glücklicherweise nur sechsmal nachweisen, und zwar entfielen 3 Fälle auf die 38 *vor* und ebenso viele auf die 55 *nach* dem zweiten Jahre Operierten. Es ist also, soweit das kleine Material ein Urteil erlaubt, nicht möglich gewesen, dieser Komplikation dadurch zu entgehen, daß man die Operation aufgeschoben hat.

Was endlich die Beschaffenheit des künstlich geschlossenen Gaumens selbst betrifft, so konnte ich folgendes feststellen:

Von den 93 Nachuntersuchten zeigten 74 Patienten einen ordentlich gebildeten, vollständig geschlossenen, in 14 Fällen auffallend steilen, harten Gaumen. Die übrigen 19 Nachuntersuchten wiesen alle einen gewissen Defekt im Gaumendach auf, der bei den meisten Patienten in einer kleinen, stecknadelkopf- bis erbsengroßen Lücke in der Narbe bestand. Der weiche Gaumen erwies sich 22 mal normal entwickelt, 57 mal zu kurz oder gespannt und 14 mal gespalten.

Im Hinblick auf die Uneinigkeit der Autoren über den günstigsten Zeitpunkt der Operation drängt sich auch bei der Betrachtung dieser Ergebnisse die Frage auf, ob nicht vielleicht eine Differenz besteht zwischen den Resultaten der Früh- und Spätoperierten. In der nachstehenden Tabelle sind die Befunde für den wichtigeren Teil, den weichen Gaumen, in diesem Sinne zusammengestellt.

Von 56 Pat.,	die	von	0—4	Jahren	operiert	wurden,	zeigten	12 = 21,4 %	normales Velum
„ 37	„	„	4—15	„	„	„	„	10 = 27 %	„ „
Von 56	„	„	0—4	„	„	„	„	35 = 62,5 %	zu kurzes Velum
„ 37	„	„	4—15	„	„	„	„	22 = 59,4 %	„ „ „

Wie der Vergleich der einzelnen Werte zeigt, kommt dem Zeitpunkt, in dem die Operation vorgenommen wurde, kein wesentlicher Einfluß auf das anatomische Resultat zu. Wider Erwarten ergibt sich sogar eine Schlechterstellung der in den vier ersten Jahren Operierten. Um aber keinen Trugschluß aus diesen Zahlen zu ziehen, ist es notwendig, auch die Natur und die Schwere der Spalten der in jeder Gruppe eingereihten Fälle zu berücksichtigen; denn es liegt auf der Hand, daß das Schlußresultat um so ungünstiger sein muß, je breiter und größer die Spalte ist. Um diesem Moment gerecht zu werden, habe ich die Spalten nach dem Grad ihrer Ausdehnung in drei Gruppen eingeteilt, nämlich 1. *totale*, d. h. Spalten, die nicht nur den ganzen Gaumen, sondern auch den Alveolarfortsatz durchschneiden; 2. *subtotale*, d. h. Spalten, die am Alveolarfortsatz haltmachen, und 3. *partielle*, d. h. Spalten, die nur den weichen Gaumen betreffen. Unter Berücksichtigung dieser Einteilung entfallen auf die beiden Altersklassen:

	0—4 Jahre	4—15 Jahre
Totale Spalten	30 (53,5 %)	17 (46 %)
Subtotale „	16 (28,6 %)	14 (38 %)
Partielle „	10 (17,9 %)	6 (16 %)

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß die totalen Spalten in der ersten, die subtotalen in der zweiten Altersklasse vorwiegen, während sich die partiellen ungefähr das Gleichgewicht halten.

Vergleicht man diese Resultate mit der früheren Tabelle, so erklärt uns das Vorwiegen der totalen Spalten in der ersten Altersklasse, warum die Ergebnisse hier gegen Erwarten ungünstiger sind als bei den später Operierten; dagegen kann uns der Vergleich nur bestärken in der bereits gezogenen Schlußfolgerung, daß die Operation vor dem vierten Altersjahre keine besseren Aussichten auf gute anatomische Verhältnisse verspricht.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen, wenn ich auch auf die feinen anatomischen Eigentümlichkeiten eingehen wollte, die hauptsächlich den Spezialisten interessieren. Namentlich müßte ich auf die Zahnanomalien näher eingehen, welche von Fall zu Fall verschieden sind und das besondere Interesse des Zahnarztes beanspruchen. Ebenso muß ich davon absehen, die komplizierten Verhältnisse der Gaumenmuskulatur im einzelnen zu besprechen.

Wir kommen zum wichtigsten Abschnitt unserer Untersuchung, zu den

funktionellen Spätresultaten.

Das ausschlaggebende Kriterium für das funktionelle Resultat der Gaumenspaltenoperation ist die Sprache. Auf ihre Ermöglichung bzw. Verbesserung ist unser Augenmerk von Anfang an gerichtet, und ihre Entwicklung entscheidet im Grunde genommen über Erfolg und Mißerfolg der Operation. Das Resumé unserer diesbezüglichen Untersuchungen ist in der Tabelle A zusammengestellt, die auch zeigt, in welcher Weise ich die Resultate nach der Qualität der Sprache abgestuft habe. Im Bestreben, möglichst objektiv zu sein, habe ich die vielfach gebrauchten Bezeichnungen: „Sprache gebessert", „besser als vor der Operation" und ähnliche vermieden und sie durch Adjektive zu ersetzen gesucht, die keinen Vergleich enthalten. Es schien mir das bei unserem Material besonders notwendig, da fast die Hälfte der Patienten in dem Alter zur Operation kam, wo auch ein normales Kind noch nicht ordentlich spricht.

Es ist klar, daß sich bei der Betrachtung der funktionellen Resultate noch mehr als bei den anatomischen die Frage aufdrängt, ob die Früh- oder die Spätoperation die besseren Aussichten verspricht. Aus diesem Grunde sind die Resultate für drei verschiedene Altersklassen getrennt in der Tabelle zusammengestellt.

Tabelle A.

Übersicht der Resultate bezüglich der Sprache.

Operiert	Im 1. und 2. Jahre	Im 2. und 3. Jahre	Im 4. bis 15. Jahre	Zusammen
Gute Sprache ohne nasalen Beiklang.	9 (24 %)	2 (11 %)	11 (30 %)	22 Fälle
Gute Sprache mit:				
wenig nasalem Beiklang	13 (33 %)	8 (44,5 %)	13 (35 %)	34 „
stark nasalem Beiklang	4 (10,5 %)	3 (17 %)	8 (21 %)	15 „
Undeutliche Sprache mit:				
wenig nasalem Beiklang	1 (2,5 %)	1 (5,5 %)		2 „
stark nasalem Beiklang	3 (8 %)	3 (17 %)	4 (10,4 %)	10 „
Sprechen noch nicht	8 (21 %)	1 (5,5 %)	1 (2,6 %)	10 „

Was in erster Linie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist die Bestätigung der alten Erfahrung, daß nur etwa ein Viertel der Operierten eine wirklich gute, verständliche, nicht näselnde

Sprache erzielen. Von den übrigen drei Vierteln zeigen — nach Abzug der 10 Patienten, die überhaupt noch nicht sprechen — ungefähr gleich viele eine recht verständliche, aber leicht näselnde bzw. eine mehr oder weniger undeutliche, stark näselnde Sprache. In bezug auf die Altersklassen, von denen wir die zweite als Übergangsklasse unberücksichtigt gelassen haben, zeigt es sich, daß eine gut verständliche, aber leicht näselnde Sprache ungefähr im gleichen Prozentsatz bei den Früh- wie bei den Spätoperierten erzielt worden ist (35 bzw. 33%). Ein größerer Unterschied macht sich dagegen bemerkbar bei den Patienten mit deutlicher Sprache und starkem Näseln. In dieser Gruppe sehen wir die Spätoperierten gerade doppelt so häufig vertreten wie die Frühoperierten (21 : 10,5%). Dieser Unterschied läßt sich wohl am ehesten darauf zurückführen, daß die Kinder, die erst spät zur Operation kamen, ihre Lautbildung bereits derart auf die pathologischen Verhältnisse des Gaumens eingestellt hatten, daß sie bis zur Zeit der Untersuchung nicht imstande waren, ihre Sprache den neuen Verhältnissen anzupassen.

Um beurteilen zu können, in welchem Maße das funktionelle Schlußresultat von der Schwere der Spalte vor der Operation abhängt, habe ich in der nachstehenden Tabelle B die Sprachbefunde nach der Ausdehnung des Gaumendefektes angeordnet.

Tabelle B.

Sprachresultate nach der Form der Spalte.

Sprache	Gut	Gut, leicht näselnd	Deutlich, stark näselnd	Undeutlich, leicht näselnd	Undeutlich, stark näselnd	Sprechen noch nicht	Summe
Totale Spalten . .	7	20	7	1	7	5	47
Subtotale Spalten .	8	11	6		3	2	30
Spalten des weichen Gaumens	7	3	2		1	3	16
	22	34	15	1	11	10	93

Wie zu erwarten war, geben die Spalten eine um so bessere Prognose für die Sprache, je kleiner sie sind. Eine gute Sprache wurde bei totaler Spalte von 15%, bei subtotaler von 26% und bei partieller von 44% erzielt. Umgekehrt verhält es sich mit der undeutlichen Sprache, an der die totalen Spalten mit 17%, die subtotalen mit 10% und die partiellen mit bloß 6% beteiligt sind.

Wir geben uns aber mit diesem Resultat nicht zufrieden, sondern legen uns vielmehr die Frage vor, ob nicht bestimmte anatomische Eigentümlichkeiten unter den Spätfolgen der Operation zu eruieren sind, die einen besonders ungünstigen Einfluß auf die Entwicklung auszuüben vermögen. Zu diesem Zwecke habe ich die Beziehungen zwischen der Qualität der Sprache und den anatomischen Heilungsresultaten tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle C.

Beziehungen zwischen der Qualität der Sprache und der anatomischen Heilung.

	Zahl	Operiert im 1. und 2. Jahre					Operiert im 3. bis 4. Jahre					Operiert zwischen 4 bis 15 Jahren				
		Harter Gaumen		Weicher Gaumen			Harter Gaumen		Weicher Gaumen			Harter Gaumen		Weicher Gaumen		
		normal	defekt	normal	kurz	gespalten	normal	defekt	normal	kurz	gespalten	normal	defekt	normal	kurz	gespalten
Gute Sprache ohne Näseln.	22	7	2	3	4	2	2			1	1	10	1	3	7	1
Gute Sprache mit:																
leichtem Näseln .	34	10	3		12	1	6	2	4	3	1	10	3	4	6	3
starkem „ .	15	2	2		2	2	2	1		3		7	1	2	6	
Undeutliche Sprache mit:																
leichtem Näseln .	2	1			1		1			1						
starkem „ .	10	3			3		2	1		1	2	2	2		3	1
Sprechen noch nicht	10	7	1	4	4		1		1			1		1		
Summe . . .	93	30	8	7	26	5	14	4	5	9	4	30	7	10	22	5

Aus den Ergebnissen dieser Zusammenstellung möchte ich nur kurz noch zwei Punkte hervorheben: Einmal zeigt die Tabelle, daß kleine Defekte besonders des harten, aber auch des weichen Gaumens unter Umständen ohne nachteiligen Einfluß auf die Sprache bleiben können, und andererseits geht aus ihr hervor, daß von all den Frühoperierten mit näselnder Sprache kein einziger ein normales Velum zeigte. Dagegen war das Gaumensegel bei den zwischen 4 und 15 Jahren Operierten, deren Sprache einen nasalen Charakter trug, 6 mal normal und 19 mal gespalten oder zu kurz. Aus diesem Befund möchte ich schließen, daß das kurze und gespannte Velum eine Hauptursache der näselnden Sprache darstellt, daß aber die Sprache

bei den älteren Patienten trotz guter Beschaffenheit des Velum mangelhaft sein kann.

Soweit wir bis jetzt gesehen haben, läßt sich das funktionelle Resultat meiner Nachuntersuchungen ungefähr folgendermaßen zusammenfassen:

1. Eine korrekte Sprache wurde bei zirka einem Viertel der Fälle erzielt, und zwar ungefähr gleich häufig bei den Früh- wie bei den Spätoperierten.
2. Eine leicht näselnde Sprache wurde ebenfalls in ziemlich gleicher Häufigkeit bei Früh- und Spätoperierten gefunden.
3. Das starke Näseln kam häufiger bei den Spätoperierten vor.

Die häufigste Sprachstörung, die wir nach Gaumenspaltoperationen beobachteten, ist durch den mehr oder weniger ausgesprochenen, nasalen Beiklang bedingt. Die Erfahrung lehrt, daß die Operation nur in einem relativ kleinen Prozentsatz der Fälle imstande ist, diese lästige Begleiterscheinung der Gaumenspalten zu beseitigen. Aus meiner Statistik geht zweifellos hervor, daß die Frühoperation allein nicht genügt, wie *Drachter* u. a. es behaupten, um ein normal funktionierendes Velum und alle die, für ein nicht näselndes Sprechen erforderlichen anatomischen Bedingungen zu schaffen. Man darf nicht vergessen, daß neben der Kürze des Velum noch verschiedene anatomische Momente das Näseln mitbedingen; so z. B. die ungenügende Entwicklung der Nasenhöhle, die oft angetroffene abnorme Stellung des Vomer und die kümmerliche Ausbildung wichtiger Pharynxmuskeln, insbesondere des Palatopharyngeus. Wenn man ferner berücksichtigt, daß sehr oft ein fehlerhafter Zustand der Lippen, der Kiefer und der Zähne angetroffen wird, so versteht man, daß der bestberechnete und sorgfältigst ausgeführte, operative Eingriff nur selten alle diese Gefahren zu umgehen vermag.

Meine Nachuntersuchungen haben mich insofern frappiert, als sich die Erwartungen, die ich an die frühzeitig ausgeführte Operation geknüpft hatte, nicht vollauf erfüllt haben; insbesondere sind die funktionellen Resultate nicht wesentlich besser ausgefallen als bei den später Operierten. Es scheint mir deswegen zwecklos, die Altersgrenze für die Vornahme der Operation derart herabzusetzen, daß man Gefahr läuft, mit der Widerstandsfähigkeit der kleinen Patienten in Konflikt zu

kommen. Ich bin aber der Ansicht, daß die Spalte aus anderen Gründen womöglich vor dem dritten Jahre geschlossen werden sollte. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, daß die Operation im zweiten und dritten Jahre ungefährlich ist und daß sie sich technisch eher leichter gestaltet als in späteren Jahren. Gewisse Akte, wie z. B. die Ablösung der Periostschleimhautlappen, lassen sich entschieden viel leichter und mit geringerem Blutverlust ausführen als bei älteren Kindern. Überdies ist es, wie meine Nachuntersuchungen gezeigt haben, auch vorteilhafter, die Mißbildung in einem Alter zu beseitigen, in dem die Kinder noch keine, durch das Bestehen der Spalte bedingten, schlechten Sprachgewohnheiten angenommen haben.

Unsere Operationstechnik muß, nach den gemachten Erfahrungen, darnach trachten, die narbige Schrumpfung der Schleimhautperiostlappen auf ein Minimum zu reduzieren. Dieses Postulat kann zum Teil dadurch erfüllt werden, daß man die Ablösung der Lappen auf das streng Notwendige beschränkt; es ist eine Sache der Erfahrung in dieser Beziehung nicht zu viel und nicht zu wenig zu tun. Ich habe früher darauf hingewiesen, daß es ab und zu gelingt, namentlich bei kleinen Kindern, die Seitenschnitte, die zur Entspannung angelegt werden, durch den heruntergeholten Fettkörper der Wange (Boule graisseuse, Bichat) auszufüllen und dadurch eine natürliche Tamponade zu erzielen. Ob dieses Vorgehen zur Nachahmung empfohlen werden kann, wird erst größere Erfahrung lehren.

Wir haben gesehen, daß die Operation der Gaumenspalte nur in etwa einem Viertel der Fälle eine gute Sprache zu schaffen imstande ist; bei den anderen drei Vierteln ist das Resultat der Operation ein weniger vollkommenes. Für diese Fälle nun besitzen wir glücklicherweise zwei andere, wichtige Hilfsmittel, um das Resultat doch noch zu einem befriedigenden zu gestalten, nämlich die ***Prothesebehandlung*** durch den Zahnarzt und den ***Sprachunterricht.*** Leider stößt diese Therapie in vielen Fällen auf große, hauptsächlich finanzielle Schwierigkeiten, die sich nur sehr schwer überwinden lassen. Ich habe mich bemüht, alle Patienten, die mit fehlerhafter Sprache zur Nachuntersuchung kamen, dem Zahnarzt und durch ihn dem Spezialsprachlehrer zuzuführen. Bis jetzt ist mir dies bloß elfmal gelungen, und zwar sehr häufig aus dem genannten Grund, in den anderen Fällen aber deshalb, weil die Kinder noch zu klein waren, um einen Obturator zu tragen. Der Obturator, wie

er zu diesem Zwecke von Herrn Prof. *Stoppany* an der hiesigen zahnärztlichen Klinik konstruiert wird, bezweckt einen Verschluß des Nasenrachenraumes bei der Phonation und ist so erdacht, daß er die Bewegungen des weichen Gaumens nicht hindert, sondern im Gegenteil die Muskeln des Pharynx: den Constrictor pharyngis und namentlich den Palatopharyngeus zu erhöhter Tätigkeit veranlaßt und diese durch die zunehmende Übung öfter zu ganz bedeutender Entwicklung bringt. Wird Hand in Hand mit der Anwendung eines solchen Obturators die Sprache durch einen ganz speziellen Unterricht fleißig geübt und ausgebaut, so sieht man oft eine derartige Entwicklung der Muskulatur, daß immer kleinere Klöße des Obturators hinreichen, um den fehlenden Verschluß zu ersetzen. Ja, es kommt nicht selten vor, daß nach Jahr und Tag die Prothese vollständig weggelassen werden kann.

Zusammenfassend möchte ich als Ergebnis meiner Arbeit noch einmal hervorheben, daß wir heute in der Lage sind, durch die operative Behandlung und, wo diese allein das gewünschte Resultat nicht zeitigt, durch die Verbindung mit der Prothesen- und Sprachübungstherapie den größten Teil der Spaltenträger zu normaler Funktion zu bringen, hauptsächlich dann, wenn die Operation in der günstigsten Zeit, das heißt im zweiten oder dritten Altersjahre vorgenommen wird.

XVI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Direktor: Prof. *E. Feer*] und aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. *E. Hedinger*] in Zürich.)

Diffuse Osteosklerose im Kindesalter.

Von

Dr. GERTRUD NADOLNY,
Assistentin der Kinderklinik.

Seit *Albers-Schönberg* im Jahre 1904 im ärztlichen Verein zu Hamburg den ersten Fall eines Marmorskelettes vorstellte, ist man auf dieses Krankheitsbild aufmerksam geworden, und es sind von verschiedenen Seiten ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden. Sie alle beschäftigen sich auch mit der Frage nach der Ätiologie dieser merkwürdigen Erkrankung, ohne jedoch eine befriedigende Antwort darauf zu finden.

Als sekundäre Begleiterscheinung war die diffuse Osteosklerose schon längere Zeit bekannt. Sehen wir ab von den lokalen reaktiven Osteosklerosen, wie sie durch chronisch entzündliche Reize: bei Osteomyelitis, in der Nachbarschaft von Knochenabszessen, im Anschluß an Ulcera cruris oder chronische Gelenkeiterungen, zum Teil auch bei Phosphorvergiftungen und bei der osteoplastischen Karzinose entstehen, so sind allgemeinsklerotische Prozesse beschrieben worden bei Leukämien und Pseudoleukämien. Den ersten Fall publizierte *Heuck* im Jahre 1879. Es handelte sich um eine myelogene Leukämie mit einer ausgedehnten Knochensklerose, die aber *Heuck* als zufälligen Befund auffaßte. Ein Jahr später kam *Neumann* auf *Heucks* Fall zurück und vertrat die Ansicht, daß hier die Osteosklerose eine Folgeerscheinung des leukämischen Prozesses sein müsse: „ein bis dahin noch nicht bekanntes, spätes Stadium eines ursprünglich hyperplastischen Vorgangs im Knochenmark“.

Über die Kombination: myelogene Leukämie und Osteosklerose berichten ferner *Schmorl*, *Schwarz*, *Nauwerk* und

Moritz, Webb und *Askanazy*. Ob der Fall von *Jaksch*, der eine zur Knochenverdickung führende Periostitis, kombiniert mit myelogener Leukämie, beschreibt, ebenfalls in dieses Gebiet gehört, erscheint fraglich.

Das Zusammentreffen von lymphatischer Leukämie und Osteosklerose wurde erst einmal, und zwar von *Aßmann* beobachtet, dasjenige einer myeloischen Pseudoleukämie und Knochensklerose beschrieben von *Hammer* und von *v. Baumgarten*.

Der Fall von *Goodall*, der eine Myelozytenleukämie, kombiniert mit Osteosklerose, beschrieb, ist deshalb besonders bemerkenswert, weil er ein Mädchen von 10 Wochen betrifft und myelogene Leukämien im Kindesalter zu den großen Seltenheiten gehören.

Die Frage, ob die Knochensklerose myelogener Natur sei, oder ob sie auf einer leukämischen oder pseudoleukämischen, in fibröse Umwandlung ausgehenden Erkrankung des Markes beruhe, beantwortet *M. B. Schmidt* für einen von ihm sezierten Fall negativ. Neben der Sklerosierung aller Knochen fand er bei dem 30 Stunden alten Kind eine beträchtliche Vergrößerung der Hypophyse, leichte Vergrößerung von Thyreoidea und Thymus und eine ungewöhnlich starke Entwicklung der Arterienverzweigungen im Innern der Knochen. Das Knochenmark zeigte überall normale Struktur, das Blut wurde im Leben nicht untersucht. Deshalb denkt er an einen inneren Zusammenhang von Hypophysenvergrößerung, Hyperplasie der Knochenarterien und Osteosklerose, ein Komplex, wie er ähnlich auch bei der Akromegalie auftritt.

Einen ähnlichen Fall, der ebenfalls ein Neugeborenes betrifft, und bei dem auch die Alteration der Markelemente fehlt, publizierte *Aßmann*. Auch hier findet sich neben der Osteosklerose eine geringe Hyperplasie der Thyreoidea und der Thymus und ein geringer Milztumor. Das Leichenblut zeigte im ganzen einen normalen Befund, unter den Erythrozyten waren viel Normoblasten; es fanden sich wenig Lymphozyten. Die Leukozyten schienen nicht vermehrt. Darunter waren mehr mononukleäre als polynukleäre Formen. Trotz des Fehlens von pathologischen Knochenmarksveränderungen glaubt *Aßmann* aus den stellenweise sich findenden Bindegewebsbildungen vielleicht auf eine intrauterin abgelaufene Knochenmarksschädigung schließen zu dürfen, die eine sekundäre Osteosklerose als „Vernarbungsvorgang“ nach sich zog.

Alle obengenannten Autoren kommen zu der Diagnose Osteosklerose erst auf dem Sektionstisch. Im Leben hatten höchstens hier und da auftretende Knochenschmerzen auf eine Beteiligung des Skelettes hingewiesen. Erst die Entdeckung der Röntgenstrahlen erlaubte die Diagnose Osteosklerose auch am Lebenden. *Albers-Schönberg* beschrieb als erster einen Fall von marmorartigem Aussehen der Knochen, der noch dadurch charakterisiert war, daß an den Diaphysen parallel verlaufende Kalkbänder auftraten. Eine außerordentliche Brüchigkeit der Knochen hatte den Patienten, der sich im übrigen gesund fühlte, zum Arzt geführt. Durch genaue klinische Untersuchung konnte *Reiche* elf Jahre später nachweisen, daß neben den vorhandenen Knochenveränderungen eine starke Vergrößerung von Leber und Milz und eine erhebliche Anämie bestehe. Er kommt zum Schluß, daß aller Wahrscheinlichkeit nach eine Reihe verschiedener Faktoren für die Entstehung der diffusen Osteosklerose in Betracht kommt, und daß die Erkrankung ebensowenig in ihrer Pathogenese eine einheitliche Affektion sei, wie sie sich in ihrer klinischen Erscheinung, in der bald anämische, bald leukämische Prozesse vorherrschen, oder in ihren pathologisch-anatomischen Variationen als eine einheitliche Erkrankung darstellt.

Diesen Mitteilungen folgten Publikationen von *Lorey* und *Sick*, die drei Geschwister und deren Cousine im Alter von 15, 3½, 2½ Jahren und einigen Wochen beobachten konnten, die die von *Albers-Schönberg* röntgenologisch beschriebenen Knochenveränderungen aufwiesen. Nur waren hier, wie besonders *Sick* hervorhebt, vorzugsweise die Diaphysen, und zwar deren an die Epiphyse grenzenden Teile, verdickt, und er vermutet hier vielleicht den Beginn des krankhaften Prozesses. Die feinen Parallelstreifen an den Diaphysen deutet er als Wachstumszonen, die ähnlich den Jahresringen der Bäume auftreten.

Über den Blutbefund der zwei älteren Geschwister berichtet *Lorey*, daß sie eine schwere Anämie mit zahlreichen Myelozyten und Megaloblasten, Anisozytose, Poikilozytose und starker Verminderung der roten Blutkörperchen aufwiesen, also das Blutbild einer schweren Anämie zeigten, der die beiden Patienten schließlich erlagen. Auch das jüngste Geschwister und die Cousine litten an schwerer, zunehmender Anämie; ein ausführlicher Blutstatus fehlt.

Zwei weitere Fälle, die sich in mancher Beziehung ähnlich

sind, beschreiben einerseits *Laurell* und *Wallgren*, andererseits *F. Schulze*. Es handelt sich bei beiden um Knaben von 11 und 12 Jahren, die röntgenologisch die typischen Knochenveränderungen aufweisen, nur daß im Fall von Schulze noch ausgedehnte Verkalkungen des Bandapparates und des Gefäßsystems dazukommen. *Laurell* und *Wallgren* führen als Ergebnis ihrer sorgfältigen Untersuchungen an, daß es sich um eine Skeletterkrankung auf Grundlage innersekretorischer Störungen handelt; Thyreoidea, Hypophyse und vielleicht noch andere Organe sind dabei beteiligt. Hämatologisch fanden sie eine leichte Anämie mit vereinzelten Myelozyten und eine vergrößerte Milz. Sie deuten das als Folge der Knochensklerose, da es annehmbar erscheint, daß dies eine Störung der normalen Funktion des Knochenmarkes bewirken kann. Die Vergrößerung der Milz beruht möglicherweise auf einer vikarierenden Blutbildung als Folge der Verminderung des Knochenmarkes.

Schulze, dessen Fall zur Autopsie kam, bemerkt auf Grund pathologisch-anatomischer Studien, daß man versucht sei, das Krankheitsbild der Marmorknochen als einen über das gewöhnliche Maß hinausgehenden Heilungsprozeß einer rachitisch-osteomalazischen Knochenveränderung zu deuten, daß aber das ursprüngliche Krankheitsbild überlagert sei durch die Erscheinung einer schweren Kalkstoffwechselstörung, die in ihren Folgen manches charakteristische Merkmal des Grundleidens verwischt hat und an ihre Stelle andere hat treten lassen. Das Blutbild dieses Falles konnte nicht untersucht werden, die innersekretorischen Drüsen zeigten normalen Befund.

Unsere eigene Beobachtung betrifft einen 4 Monate alten Knaben, der aus einer luesfreien Familie stammt. Die Mutter hatte vor 6 Jahren einen künstlichen Abort wegen Lungenspitzenkatarrh, war aber seither gesund. Die Mutter der Mutter hatte als Kind eine schwere Rachitis, sowohl sie wie die Tochter hatten ein enges Becken. Das Kind wurde nach normal verlaufener Schwangerschaft in der Frauenklinik geboren. Es wurde zuerst ausschließlich gestillt, dann bekam es bis zum 4. Monat Allaitement mixte. Kurz nach der Geburt trat eine Ophthalmogonorrhöe auf, die in der Augenklinik behandelt wurde. Im Alter von 2 Monaten fielen dort schon die große Blässe, eine große, harte Milz, eine vergrößerte Leber und ein ziemlich starker Rosenkranz auf, so daß an Lues, Leukämie oder Sepsis gedacht wurde. Im Alter von 4 Monaten trat das Kind bei uns ein und bot folgendes Bild: Länge $53^1/_2$ cm, Gewicht 3900 g, Brust 32 cm, Bauch 31 cm. Ernährungszustand reduziert, Turgor deutlich herabgesetzt. Haut gelblichblaß, wachsfarbig, am Rücken zahlreiche kleine Furunkel. An den Fußrücken deutliche Ödeme. Fettpolster recht spärlich. Muskulatur schwach, hypotonisch. Drüsen o. B., nur rechts linsengroße Kubitaldrüse. Knochen:

gewaltiger Rosenkranz, die Rippen sind direkt nach außen abgeknickt. Fontanelle sehr groß, etwas gespannt. Epiphysen aufgetrieben, Unterschenkel nach einwärts gekrümmt. Sinnesorgane o. B., außer leichter Ptose des linken Oberlides. Herz: laute, reine Töne. Lungen: reines, pueriles Atmen. Abdomen: weich, aufgetrieben, schlaffe Bauchdecken. Milz: gewaltig hart, bis zum Nabel reichend. Leber: groß, reicht zwei Querfinger unter den Rippenbogen, nicht verhärtet. Nervensystem und Reflexe o. B.

Blutstatus: Hg 48 Sahli.	
rote Blutkörperchen	3,300 000
weiße Blutkörperchen	62 000
Färbeindex	1,04
Neutrophile	25½ %
Eosinophile	7 %
große Mononukleäre und Ehrlichsche Übergangsformen	19½ %
Lymphozyten	44 %
Metamyelozyten	2½ %
Mastzellen	1½ %

Auffallend sind mehrere gewaltige Zellen vom Kern der Monozyten mit grobgranuliertem, neutrophilem Protoplasma. Auf 100 weiße kommen 34½ kernhaltige rote, wobei alle Übergangsformen vom Normoblast bis zum Megaloblast vorkommen. Es finden sich Makro- und Mikrozyten und viele polychromatische; Blutplättchen stark vermindert und klein, im Magnesiumsulfatpräparat kaum 50 000. Blutungszeit verlängert, Retraktion des Blutgerinnsels fast aufgehoben.

Lumbalpunktion: Liquor fließt unter hohem Druck aus, 65 mm Flüssigkeit klar, mikroskopisch o. B.

Wassermann: in Blut und Liquor negativ.

Röntgenbilder: Vor allem fallen an sämtlichen Aufnahmen die völlige Strukturlosigkeit und Dichte der Knochen auf. Markraum- und Corticaliszeichnung ist nirgends zu erkennen, nur in der Metaphysengegend des Femur ist ein ganz schmaler Markraum angedeutet. Sämtliche Knochen des ganzen Skelettes erscheinen fast homogen weiß, nur die Beckenknochen sind in den mittleren Partien etwas weniger dicht. In der Handwurzel finden sich noch keine Knochenkerne, von den Fußwurzelknochen sind nur Talus und Calcaneus angedeutet. Von Epiphysenkernen ist nur derjenige im Femur sichtbar. Sämtliche Epiphysenlinien sind merkwürdig zackig und erinnern an manchen Stellen an die Trümmerfeldzone bei Barlow. An einigen Stellen, zum Beispiel an der distalen Ulna- und Radiusepiphyse, sieht man ganz kleine, wie abgesprengte Knochensplitterchen proximal oder lateral in unmittelbarer Nähe der Epiphyse. — Dem mächtigen Rosenkranz entsprechen auf der Röntgenplatte pfeifenkopfähnliche Verdickungen. An der 11. Rippe links sieht man eine frische Fraktur, die Knochenenden sind etwas ad latus verschoben. — Keulenförmige Verdickungen der langen Röhrenknochen oder die von mehreren Autoren beschriebenen Querbänder und Verdickungszonen finden sich in unserem Fall nicht.

Verlauf: Das Kind war von Anfang an in einem schlechten Ernährungszustand. Die Temperaturen schwankten um 38°, der Puls war frequent, das Kind schwitzte ziemlich viel und trank schlecht. Kurz nach der Aufnahme

trat eine diffuse Bronchitis auf. Der Blutstatus 10 Tage nach der Aufnahme ergab dieselben Werte wie der erste. Die Bronchitis nahm allmählich zu, es trat eine Bronchopneumonie auf, der das Kind 3 Wochen nach der Aufnahme erlag. Vier Tage vor dem Exitus waren die Leukozyten auf 36000 gefallen, die Differenzierung ergab ungefähr dieselben Resultate wie die früheren Auszählungen; auffallend war nur, daß viel weniger kernhaltige Rote, besonders weniger Megaloblasten vorhanden waren. Milz und Leber gingen in den letzten Tagen stark zurück, es traten am Rücken punktförmige Hämorrhagien und kleine Abszesse auf and an der Stelle einer Seruminjektion eine größere Blutung.

Ein Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Sekt. Nr. 680/1922) ergibt folgenden Befund: kleine männliche Leiche in geringem Ernährungszustand. Am Rücken multiple kleine, 2—3 mm messende, zum Teil hämorrhagische Furunkel. Die Knochenknorpelgrenze der Rippen springt stark spitzwinklig vor. Sie ist verbreitert, und zwar dadurch, daß der Knochen nach oben vorn, der knorpelige Teil bis 1 cm nach hinten innen verschoben ist. Die Verkalkungszone ist nicht verbreitert. Hier und da an der Knochenknorpelgrenze eine kleine, frische Blutung. Die Rippen mittelgroß, aber ausgedehnt sklerotisch, mit dem Messer nicht, mit der Zange nur schwer schneidbar. Sternum ohne Besonderheiten. Die Knochen der Wirbelkörper sehr sklerotisch, mit dem Messer kaum schneidbar. Am Femur die Knochenknorpelgrenze etwas unregelmäßig. In der Epiphyse ein 4 mm messender Knochenkern. Die Corticalis 1—2 mm dick. Das ganze Zentrum des Femur ist von einem derben, weißen, sklerotischen Knochen eingenommen, keine Knochenmarkshöhle. Der Schädel ist mittelgroß, symmetrisch. Die große Fontanelle 2:3 cm, die kleine Fontanelle geschlossen. Der Schädelknochen ziemlich schwer schneidbar. Das Schädeldach im Mittel 2—3 mm dick, Spongiosa nicht erkennbar. Der Knochen an der Schädelbasis ist ebenfalls dick, sklerotisch, sowohl in den hinteren wie in den vorderen Partien. Das Orbitaldach ist 3 mm dick, aus sklerotischem Knochen bestehend. Mittelohr und Augenhintergrund ohne Besonderheiten.

Die Sektion des Gehirns und der Hirnhäute ergibt außer etwas Anämie keine Besonderheiten. Die Glandula pinealis und Hypophysis nicht vergrößert, Gewicht der Hypophyse 0,1 g. Im Mediastinum antic. eine kleine 3:2:0,4 cm messende Thymus. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, lappig, hellgraurot, die Epithelkörperchen sind nicht verändert. Lungen in beiden Unterlappen etwas luftarm, Pleura glatt und glänzend. Auf Schnitt subpleural in beiden Unterlappen ziemlich ausgedehnte, dunkelgraurote Atelektasen. Im rechten Unterlappen vorn ist das Gewebe außerdem leicht brüchig, dunkelgraurot, spurweise gekörnt. Im übrigen ist das Lungengewebe hellgraurot, glatt und glänzend, völlig kompressibel. Bronchien mittelweit, Schleimhaut von mittlerem Blutgehalt. Die Milz ist um das Doppelte vergrößert, wiegt 55 g und mißt 11:5:1½ cm. Die Kapsel ist zart, die Pulpa braunrot, etwas derb. Follikel spärlich, deutlich, Trabekel undeutlich. Die Nebennieren sind mittelgroß, die Rinde schmal ½—1 mm messend, gut fetthaltig. Mark schmal ½ mm. Pigmentschicht nicht erkennbar. Die Nieren sind mittelgroß, wiegen 42 g mit geringer Renkuluszeichnung, Oberfläche grauröllich. Auf Schnitt ist das Gewebe hellgraurot, etwas blaß. Mittlere Rindenbreite 4 mm. Markpyramiden o. B. Konsistenz normal. Nierenbecken mittelweit, links ist die Schleimhaut blaß, rechts ziemlich ausgedehnt frisch durchblutet. Leber

mittelgroß, 240 g schwer, an der Oberfläche glatt. Serosa zart. Auf Schnitt ist das Gewebe etwas blaß, die azinöse Zeichnung mäßig deutlich, die Zentra insulär, die Peripherie grauweißlich, leicht trübe. Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, Konsistenz normal.

Sämtliche Lymphdrüsen klein, dunkelgraurot. Alle übrigen Organe weisen keine Besonderheiten auf.

Mikroskopisch: Es wurde von allen Organen reichlich Material in Formol, Müllerformol und Spiritus fixiert. *Nieren:* Glomeruli blutreich, Tubuli o. B. In den Gefäßen hier und da etwas vermehrte Zellen. Das Stroma nicht verbreitert, nur um die Gefäße herum hier und da geringe Infiltrationen mit größeren, einkernigen Zellen. Im Bindegewebe des Nierenbeckens ziemlich reichlich, zum Teil diffus zerstreut, zum Teil perivaskulär angeordnet, größere einkernige Zellen, Leukozyten und rote Blutkörperchen. Diese Zellen geben fast durchwegs positive Oxydase-Reaktion. Im Hämalaun-Sudan-Präparat ganz wenig Fett in den Henleschen Schleifen. *Leber:* Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, hier und da von meist einkernigen, etwas größeren Zellen durchsetzt. In der Peripherie, manchmal auch im Zentrum der Acini feintropfige Verfettung der Leberzellen. In den Kapillaren vielfach kleine Anhäufungen größerer einkerniger Zellen, von denen einzelne eosinophile Granula aufweisen. Bei der Oxydase-Reaktion sowohl in den Kapillaren wie in den Glissonschen Scheiden reichlich blaugefärbte Zellen vom Typus der Myelozyten. *Milz:* Follikel mittelgroß, Pulpa sehr blutreich, mäßig zellreich. Die venösen Kapillaren ziemlich weit. Um die Follikel, die nur selten Keimzentren erkennen lassen, ziemlich ausgedehnte Blutungen. In der Pulpa zerstreut, teils in Form von kleinen Herden reichlich Myelozyten mit positiver Oxydase-Reaktion.

Lymphdrüsen: Die Sekundärknötchen undeutlich, die Keimzentren völlig fehlend. Die Markstränge ziemlich breit, die Sinus mittelweit. Die meisten Zellen sind gebildet von Myelozyten mit positiver Oxydase-Reaktion. Alle anderen Organe sind mikroskopisch von normalem Bau, insbesondere auch die Hypophyse, die Glandula pinealis und die Epithelkörperchen.

Das *Schädeldach* besteht mikroskopisch fast ausschließlich aus Compakta, die spongiöse Substanz fehlt ganz. Die einzelnen Knochenbälkchen sind plump und dick, ihnen aufgelagert sind vielfach Säume von Osteoblasten. Osteoide Säume fehlen fast ganz. Die Knochensubstanz enthält wenig kleine Knochenkörperchen und ist im allgemeinen feinlamellös und kompakt gebaut. Die Markräume sind schmal und mit einem zellarmen bindegewebigen Mark ausgefüllt. Howshipsche Lakunen oder Ostoklasten finden sich nur in geringer Zahl.

Die *langen Röhrenknochen* weisen ebenfalls eine außerordentlich dichte Compakta auf mit ganz engen Haversschen Kanälen. Die Spongiosa besteht aus sehr breiten Knochenbälkchen, die wenig Knochenkörperchen aufweisen und teilweise mit Osteoblastensäumen bedeckt sind. Auch hier nur wenig Osteoid. Der Markraum ist teilweise durch den neugebildeten Knochen substituiert, das zellarme Knochenmark ist hauptsächlich Fasermark mit ziemlich zahlreichen Osteoblasten. Die Epiphysenlinie ist stellenweise scharf begrenzt, meist ist sie aber unregelmäßig und zackig. Vor allem fallen der unregelmäßige Knorpelabbau und die starke Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz auf. Diese zeigt an einzelnen Stellen eigentümlich große, blasige, von einer Kapsel umgebene Zellen, die wie gequollen aussehen. Mitten

in der Zone der gerichteten Knorpelzellsäulen finden sich vorgeschobene Inseln von verkalktem Knorpel. Die Verkalkungszone ist unregelmäßig und teilweise stark verbreitert, entsprechend unregelmäßig ist auch die subepiphysäre Markraumbildung. Die Knochenbälkchen sind auch hier wieder dick, ausgebuchtet, stellenweise sind sie mit schmalen Osteoidsäumen bedeckt. Dazwischen liegt häufig noch erhaltene verkalkte Knorpelgrundsubstanz. Die schmalen unregelmäßigen Markräume sind ausgefüllt von einem gefäßarmen Fasermark, das ziemlich zahlreiche Myelozyten aufweist. Osteoblasten fehlen fast ganz. Zwischen die Knorpelknochengrenze schiebt sich vom Periost her an einzelnen Stellen ein ziemlich zellreiches Gewebe, das außerordentlich viel Fremdkörperriesenzellen enthält. Analoge Störungen in der Knochenbildung weisen die *Rippen* auf. Dem makroskopisch mächtigen Rosenkranz entsprechen mikroskopisch Dislokationen des Knorpels und Knochens, die dicht an der Knorpelknochengrenze sitzen und direkt als Frakturen bezeichnet werden können. Da, wo der Knochen vom Epiphysenknorpel sich völlig entfernt hat, deckt eine dicke, gefäßreiche, von einzelnen Lymphozyten durchsetzte Bindegewebsschicht, in der einzelne Knorpel- und Periostinseln liegen, den letzteren. Der Knochen geht dabei zum Teil aus dem Knorpel, zum Teil direkt aus dem Bindegewebe hervor. Die Knorpelmarkräume, von denen mehrere Etagen im wuchernden Knorpel der Epiphyse nachgewiesen werden können, sind verbreitert und bestehen aus einem ziemlich gefäßreichen, fibrillären Bindegewebe. Das knöcherne freie Ende wird von einem ähnlich gebauten Kallus teilweise bedeckt. An anderen Stellen grenzt es direkt an das Periost an. Daselbst findet man besonders reichlich Lymphozyten und Fremdkörperriesenzellen, zum Teil vom Typus der Osteoklasten, die den Knochenbälkchen mit den breiten Partien verkalkter Knorpelgrundsubstanz angelagert sind. —

Aus dem Befund bei der Röntgenaufnahme und besonders aus demjenigen der Autopsie kann hier mit Sicherheit eine Osteosklerose angenommen werden, die das Knochensystem des 4 Monate alten Kindes diffus betroffen hat. Besonders interessant sind die Veränderungen an der Knochenknorpelgrenze der Rippen, die klinisch bis zu einem gewissen Grad an einen rachitischen Rosenkranz erinnerten. Im Leben stand die Anämie mit der starken Vermehrung der weißen Blutelemente im Vordergrund. Die roten Blutkörperchen zeigten starke Anisozytose und Polychromatophilie und viele kernhaltige Elemente, teils vom Typus der Normo-, teils der Megaloblasten. Die Blutplättchen waren vermindert. Außerdem konnten bei dem Kinde schon bald nach der Geburt Milz- und Lebervergrößerung nachgewiesen werden.

Was zunächst den Knochenprozeß betrifft, so ist derselbe makro- wie mikroskopisch charakterisiert durch eine enorme Ausbildung des Knochens in dem Sinne, daß die spongiösen Teile der verschiedenen Knochen mehr und mehr zu einer Kompakta umgewandelt werden. Dadurch werden die Knochen-

markräume mehr und mehr eingeengt. Hand in Hand geht damit eine fibröse Umwandlung des Knochenmarks mit einem starken Zurücktreten der erythroblastischen Elemente. Eine Hämosiderinablagerung im Knochenmark konnte im allgemeinen nicht nachgewiesen werden. Trotzdem man überall die Tendenz zu einer starken Knochensklerose nachweisen kann, ist der Befund an Osteoblasten und osteoiden Säumen recht geringgradig. Der Prozeß muß also schon zu einem gewissen Abschluß gekommen sein und wohl schon bereits intrauterin begonnen haben. Besonders wertvoll für die Beurteilung des Prozesses sind die Verhältnisse an den Epiphysenlinien. Dieselben sind unregelmäßig; an den Rippen ist es wohl zum Teil durch die intrauterine Lagerung des Kindes und dann besonders durch die Verschiebung bei der Atmung zu einer starken Abweichung des Knorpels vom knöchernen Teil gekommen. In dem Knorpel der Epiphyse fallen auf die Unregelmäßigkeit der Knorpelmarkräume und dann besonders die ausgedehnte Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz und der Knorpelzellkapseln. Die Knochenmarksräume sind ebenfalls unregelmäßig; die Knorpelzellen können vielfach nicht richtig abgebaut und zerstört werden, und die verkalkte Knorpelgrundsubstanz persistiert in einem Übermaß. An den Rippen treten bei den starken Verschiebungen an den Epiphysenlinien reichlich Fremdkörperriesenzellen vom Typus der Ostoklasten auf, gleichsam als Ausdruck dafür, daß die gewaltigen Knochenmassen als Fremdkörper empfunden werden.

Was nun das Periost anbetrifft, so findet man nirgends stark ausgesprochene Prozesse, die für eine Periostitis ossificans sprechen würden. Ein besonderer Gefäßreichtum und eine besonders ausgesprochene Hyperämie, wie sie *M. B. Schmidt* in seinem Falle nachweisen konnte, fehlen in meiner Beobachtung.

Wenn wir uns eine abschließende Meinung des Prozesses im Knochengewebe machen, so kommen wir wohl ohne weiteres zu der Annahme einer schweren Schädigung des Kalkstoffwechsels in den Knochen, die wohl erst sekundär zu der diffusen Sklerose Anlaß gibt. Ich will gar nicht verhehlen, daß man sich den Prozeß auch umgekehrt vorstellen könnte, indem eine diffus einsetzende, abnorme Verknöcherung, und zwar sowohl der bindegewebig wie der knorplig präformierten Knochen, sekundär zu einer Störung des Verkalkungsprozesses führen könnte.

Es liegt nahe, für die Knochenprozesse Alterationen in den Drüsen mit innerer Sekretion verantwortlich zu machen. In unserm Fall verlief aber auch die mikroskopische Untersuchung völlig negativ. So sind wir wohl gezwungen, eine uns bisher noch völlig unerklärliche diffuse Mißbildung des Skelettes anzunehmen. Dafür kann auch der Befund der familiär vorkommenden Osteosklerosen herangezogen werden.

Dazu kommt außer den Knochenprozessen eine weitgehende Blutveränderung mit Milz- und Lebervergrößerung, die klinisch an eine Jaksch-Hayemsche Anämie denken ließ. Ich möchte hier auf den Streit betreffs Abgrenzung des Jaksch-Hayemschen Krankheitsbildes nicht eingehen, sondern verweise in dieser Beziehung auf die Naegelische Hämatologie. Für mich hat die Entscheidung, ob mein Krankheitsfall als Jaksch-Hayemsche Anämie bezeichnet werden soll, deswegen nur ein relatives Interesse, weil hier die Genese des gestörten Blutbildes durch den Knochenprozeß ja ohne weiteres erklärt ist. Wichtiger ist die Entscheidung, ob die Blutveränderung dem Knochenprozeß eventuell vorausgegangen ist und dann in diesem Fall eine Knochensklerose nach sich zog, wie sie bei Erwachsenen mit myelogener Leukämie beobachtet wurde. Gegen einen leukämischen Prozeß im Sinne einer gewöhnlichen Myelämie spricht das Blutbild, so daß ich die Knochenveränderungen als primären Krankheitsprozeß bezeichnen möchte, der dann in zwingender Weise die Störung des Blutbildes nach sich zog. Hervorheben möchte ich zum Schluß, daß infektiöse Momente bei dem Kind und bei dessen Aszedenz, besonders Syphilis, sicher ausgeschlossen werden können.

Literaturverzeichnis.

Albers-Schönberg, Eine bisher nicht bekannte Allgemeinerkrankung im Röntgenbild. Fortschr. d. R. Bd. 11. — *Derselbe*, Über eine seltene, bisher nicht bekannte Strukturanomalie des Skelettes. Fortschr. d. R. Bd. 23. — *Derselbe*, Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Ärztl. Verein in Hamburg. Sitzung v. 9. 2. 1904. — *Askanazy*, Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1904. — *Aßmann*, Röntgendiagnostik d. inneren Krankheiten. — *Derselbe*, Über Osteosklerotische Anämie. Zieglers Beiträge. 41. — *v. Baumgarten*, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Sklerose. Arbeiten aus d. patholog. Institut Tübingen. 1899. Bd. 2. — *Frangenheim*, Die Krankheiten d. Knochensystems im Kindesalter. 1913. — *Goodall*, Acute myelocythaemia associated with osteosclerosis and other unusual features occuring in an infant. Edinbourgh med. Journ. 1912. — *Hammer*, Über primäre sarkomatöse Ostitis mit chron. Rückfallfieber. Virch. Arch. 137. — *Haenisch* und *Querner*,

Über Tumorbildungen bei leukämischen Erkrankungen, bes. im Skelettsystem. Ztschr. f. klin. Med. 88. — *Heuck*, Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut- bzw. Knochenmarksbefund. Virch. Arch. 78. — *v. Jaksch*, Multiple Periostaffektionen und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Ztschr. f. Heilkunde. Bd. 22. — *Kienböck*, Über infantile Osteopsathyrose. Fortschr. d. R. Bd. 23. — *Kurpjuweit*, Über letale Anämien im Greisenalter. D. Arch. f. klin. Med. 82. — *Laurell* und *Wallgren*, Untersuchungen über einen Fall eigenartiger Skeletterkrankung (Osteosklerosis fragilis generalisata). Separat ur Upsala Läkareförenings forhandlingar. Ny följd. Bd. XXV. H. 5/6. — *Lorey*, Über eine sehr seltene Allgemeinerkrankung des Skeletts. (Marmorskelett.) Verhandl. d. deutsch. Röntgengesellsch. XI. 1920. — *Lorey* und *Reye*, Über Marmorknochen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntg. Bd. 30. 1923. H. 1/2. — *Nauwerk* und *Moritz*, Atypische Leukämie und Osteosklerose. Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 84. — *Neumann*, Über leukämische Knochenaffektionen. Berl. klin. Wschr. 1880. M. 20. — *Nothnagel*, Über eine eigentümliche perniziöse Knochenerkrankung. (Lymphadenia ossium.) Festschr. f. Virchow. Bd. 2. — *Reiche*, Osteosklerose und Anämie. M. med. Wschr. 1915. 28. — *Sick*, Über drei Fälle einer seltenen Skeletterkrankung. (Marmorskelett v. Albers-Schönberg.) Festschr. z. Feier d. 25jährigen Bestehens des Eppendorfer Krankenhauses. 1914. Leipzig und Hamburg. Leopold Voß. — *Schmidt*, Über angeborene Osteosklerose. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1907. — *Schmorl*, Leukämie mit Ausgang in Sklerose. M. med. Wschr. 1904. — *Schwarz*, Ein Fall von Riesenzellenembolie und allgemeine Osteosklerose. Ztschr. f. Heilk. Bd. 22. Abt. f. patholog. Anat. — *Schulze*, Das Wesen des Krankheitsbildes der Marmorknochen. (Albers-Schönberg.) Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 1918. — *Webb*, Über einen Fall von myeloider Leukämie mit Osteosklerose und sogen. Riesenzellenembolie. Diss. Breslau. 1911.

XVII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in München.)

Über die Entstehungsbedingungen von endemischem Kropf und Kretinismus.

(Nach alten und neuen Erhebungen und Erwägungen.)

Von

Professor M. PFAUNDLER.

Für die Festschrift eines hochverehrten Schweizer Kollegen scheint mir dieser Beitrag trotz seines bescheidenen Wertes geeignet, weil er zwei in jenem Lande verbreitete Übel zum Gegenstande hat, Krankheitsformen, über die wir dem Adressaten der Festgabe, einem überaus vielseitigen und erfolgreichen Forscher, teils selbst hochbedeutsame Studien verdanken — ich erinnere nur an seine jüngsten trefflichen Mitteilungen zum kindlichen Kropfherzen —, über die er anderenteils seine Schüler mehrfach zu Arbeiten anregte.

Wer der Ätiologie von endemischem Kropf und Kretinismus nachforscht, wird zweckmäßig von durchaus feststehenden Tatsachen seinen Ausgang nehmen. Als solche spreche ich namentlich die örtliche Bindung der beiden genannten Zustände an, die ja auch in ihrer Bezeichnung als „endemische" zum Ausdruck kommt.

Um eine schärfere Fassung des geographischen (und hydrologischen) Problems haben sich neuerdings namentlich *Bircher sen.* und *jun.* verdient gemacht; der erstere glaubt bekanntlich durch Vergleich von Schulkinder- und Rekrutenstatistiken über die Verbreitung von Kropf und Kretinismus in der Schweiz mit geologischen Spezialkarten den Schlüssel gefunden zu haben: End.[1]) Kropf finde sich nur auf Trias, Eozen und Meermolasse (nicht auf Süßwassermolasse). Die Einbeziehung anderer Länder erweitert den Kreis auf marine Sedimente des paläozoischen Zeitalters (Devon, Silur, Kohle, Dyas), der Trias und der Tertiärzeit.

---

[1]) End. = Endemischer.

Manche ältere sowie neuere Erhebungen schienen damit in Einklang; überwiegend und zunehmend aber wurden Abweichungen von der Bircherschen Regel, Bedenken und Zweifel laut, so von *Schittenhelm - Weichardt, Klinger - Hirschfeld, Wagner v. Jauregg, Hesse, Taußig, Finkbeiner* u. a. Ablehnend ist auch das Urteil der Fachgeologen, von denen die Fragestellung als solche kritisiert wird. *Lepsius* erinnert daran, daß sich obige Bezeichnungen von geologischen Formationen nur auf Zeitabschnitte der Erdgeschichte, nicht aber auf bestimmte Bodenarten oder Gesteine beziehen; auf letztere aber allein könne es ankommen. Nach *A. Heim* wird sich wohl kein Geologe vorstellen können, daß es unter den Sedimentgebilden einzelne speziell kropferzeugende Formationen gebe: die gleichen Ablagerungsbedingungen hätten in hundert kleinen Variationen von Ort zu Ort, aber auch am gleichen Orte mit der Zeit hundertfältig gewechselt und sich wieder repetiert; an jedem Orte hätten wir mehrfach Stockwerke mariner, solche brackischer, terrestrischer und Süßwasserabsätze unter den Füßen. *Lepsius* sowie *Heim* fordern, daß die Untersuchungen auf eine ganz andere Grundlage gestellt, daß nämlich viel stärker spezialisiert und lokalisiert wird.

In gleicher Weise meint *Répin*, auf Erfahrungen im Gebiete Frankreichs gestützt, daß es nicht auf Lias, Trias, Jura, Molasse usw. ankomme, sondern auf *stattgehabte Faltung und Verlagerung der Erdrinde* (jüngeren Datums) als solche, wie auch ich es (4 Jahre früher) zum Ausdruck gebracht habe. Dies lasse verstehen, daß der end. Kropf sich im Gebiete eines jeden Bergmassivs von einiger Bedeutung findet, und zwar um so mehr, je mächtiger und klüftiger es ist.

Damit ist der *weitere Rahmen* für die Ortsbindung des Übels im allgemeinen[1]) gegeben. Innerhalb der vermeinten Gebiete aber findet man die Strumose nicht gleichmäßig verbreitet, sondern in einzelnen Gemeinden, Häusergruppen, Häusern (*v. Kutschera, Klinger* und *Montigel, v. Wagner*), Gräben, Talbecken, deutlich gehäuft, was gegen die Wirksamkeit bloß allgemeiner klimatischer Faktoren spricht. Daß man unter solchen Umständen oft Angehörige einer Trinkwassergemeinschaft oder Wohngemeinschaft oder Blutsgemeinschaft betroffen findet, beweist an sich natürlich nicht, daß das Leiden durch Trinkwasser, durch Kontaktinfektion oder durch Vererbung

---

[1]) Einzelne Ausnahmen, wie Freisein von Gebirgen (Schottland, Norwegen) und Betroffensein von Ebenen (Lombardei) bestätigen quasi die Regel.

entsteht, um so weniger, als auch diese *engeren Rahmen* deutlich topo- und orographisch, nicht politisch oder sozialwirtschaftlich abgegrenzt erscheinen.

Auf welchen Wegen können nun so ausgesprochen ortsgebundene Faktoren kropferzeugend und kretinistisch entartend wirken? Man dachte bisher zumeist nur an zwei *Schadensmittler*, nämlich an die *Nahrungsstoffe* und an das *Trinkwasser*.

Was die Nahrungsstoffe anlangt, so sind viele ältere Vermutungen obsolet geworden; ein gleichfalls schon vor langer Zeit angeschuldigter negativer Faktor aber findet neuerdings wieder viel Interesse und Anhänger, nämlich der Jodmangel. Vieles, was darüber früher gesagt wurde, hängt völlig in der Luft, weil die zuverlässige Bestimmung der in Betracht kommenden kleinen Mengen des Elementes bis vor kurzem an technischen Schwierigkeiten scheiterten. Allerjüngst nun erschien eine Arbeit von *v. Fellenberg*, die in dieser Richtung einen erheblichen Fortschritt zu bringen und eine aussichtsvolle Behandlung der Frage zu ermöglichen scheint. Sie enthält nebst methodischen Angaben vertrauenerweckende Feststellungen über den Jodgehalt von Speisesalzen, von Trink- und Flußwässern, von Kohle, Ruß, Asche, .über jenen der Luft, der Niederschläge und der wichtigsten Nahrungsmittel. Aus dem reichen Inhalt der Publikation *v. Fellenbergs*, der ein Anhänger der Jodmangeltheorie zu sein scheint, zitiere ich hier einige Daten, die mir den Stand der Frage gut zu beleuchten scheinen. *v. Fellenberg* weist vor allem nach, daß drei Quellen der Jodspeisung des menschlichen Körpers, denen man bis vor kurzem eine große Bedeutung zugeschrieben hat, praktisch überhaupt so gut wie keine Rolle spielen, nämlich die Luft, das Trinkwasser und das bis in letzter Zeit verwendete gewöhnliche Kochsalz. Die Jodzufuhr auf diesen Wegen verschwindet nahezu gegenüber der Jodzufuhr auf dem Wege von gewissen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln. Damit entfällt schon eine der meistzitierten Stützen der Jodmangeltheorie, nämlich der Hinweis auf die Kropffreiheit des Kantons Waadt infolge seiner Versorgung mit dem angeblich sehr stark, in Wirklichkeit (heute wenigstens) sehr mäßig jodhaltigen Salz der Salinen von Bex. Richtig hingegen bleibt, daß alle übrigen von *Fellenberg* geprüften Nahrungsmittel in einer kropffreien Gegend der Schweiz (La Chaux-de-Fonds) erheblich weniger Jod enthalten als die entsprechenden in einer Kropfgegend (Signau), so daß ein mittleres Tagesmenü für Erwachsene in der ersteren Gegend etwa

22,1 γ, in der letzteren nur 10,8 γ Jod bietet. Die Differenz beträgt rund 11 γ. Ich habe mir nun — wieder an der Hand von *Fellenbergs* Analysen — berechnet, in welchen Mengen gewisser Nahrungsmittel diese letztere Menge Jod enthalten ist. Es sind beispielsweise: ⅔ Pfund frischen Feldsalates, 29 g Magerkäses, 25 g frischer Brunnenkresse, 17 g Butter, ¾ Stück Zitrone oder 1,6 g Lebertranes. Mit anderen Worten: diese Menge von je *einem* der angegebenen oder verwandten Nahrungsmittel hätten die Emmentaler von Signau einem mittleren Tagesmenü zulegen müssen, um den Gesamtjodgehalt ihrer Nahrung jenem der Waadtländer anzugleichen und damit im Sinne der Jodmangeltheorie (in ihrer geläufigen Form) nicht allein vom Kropfe frei zu bleiben, sondern diesem Übel in wahrhaft ätiotroper Weise absolut sicher vorzubeugen, es richtig auszumerzen. Wenn es sich so verhielte, dann glaube ich, hätte der Instinkt oder die Empirie, die den Menschen in der Asche des Badeschwamms (!) ein wirksames Mittel gegen den Kropf haben finden lassen, viele Jahrhunderte, ehe man vom Jod etwas wußte, und ehe es chemische Analysen gab, auch die Emmentaler zu solchen Kostzulagen veranlaßt, die in ihrem gesegneten Lande reichlich zur Verfügung stehen und immer standen, sofern angesichts dieses Umstandes bei ihnen nicht überhaupt schon ein gewisser Mehrkonsum über das knappe Konsummittel eingetreten war und ist.

Wenn ferner nach geläufiger Vorstellung das Jod aus dem Erdreich hochgelegener Bergregionen durch atmosphärische Einflüsse und Niederschläge fortdauernd ausgelaugt und in die niedrigeren Gebiete abgeschwemmt wird, dann müßte nach der Jodmangeltheorie die Kropffrequenz ceteris paribus mit der Meereshöhe zunehmen. Der end. Kropf hört aber bekanntlich schon in Höhen von etwa 1200 bis 1500 Metern fast ganz auf.

Als wertvollste Stütze der Jodmangeltheorie hört man den Erfolg der Jodprophylaxe ansprechen. In diesem Schlusse scheint mir ein logischer Fehler zu stecken. Ein lahmes Pferd läuft besser unter der Peitsche. Spielt deshalb etwa in der Ätiologie der Lähmung der Peitschenmangel eine Rolle? Kann nicht vermehrte Jodzufuhr die Arbeitsbedingungen einer Schilddrüse günstiger gestalten, die durch ganz *andere* Umstände geschädigt oder mehr beansprucht zu werden droht?[1]) Die Frage

[1]) Nach *Hedinger* gelingt es „eigentlich regelmäßig“, nicht allein durch Jodgaben, sondern auch durch Verfütterung von Thymol, Arsen, Sublimat oder Naphthol die Entstehung des experimentellen Kropfes zu verhindern. Dann müßten wohl der Jodmangeltheorie auch eine Arsen-, eine Quecksilbermangeltheorie usw. ebenbürtig erscheinen?

der Nützlichkeit oder Zweckmäßigkeit einer Jodprophylaxe wird von diesen Bedenken natürlich nicht berührt.

Für die Trinkwassertheorie erhob sich seit urdenklichen Zeiten tausendstimmig die Vox populi, worin man freilich durchaus keinen Beweis für die Richtigkeit der Annahme, sondern eher den Ausdruck dafür erblicken wird, daß primitiverem Denken das aus dem Boden quellende, von Mensch und Tier genossene Wasser der nächstliegende Überträger von Schäden erscheint, die an die Örtlichkeit, an den Boden geknüpft sind. Dazu kamen nun freilich konkretere Beobachtungen, nämlich jene über sogenannte Kopfbrunnen. *v. Wagner, Ahrens, Grassi* und *Munaron, v. Kutschera, Taussig* u. a. mahnen in diesem Punkte zur Skepsis: Je näher man dem angeblichen Kropfbrunnen komme, desto weniger wüßten Eingeborene und Ärzte Bestimmtes über seine kropferzeugende Eigenschaft. *Schittenhelm-Weichhardt, Breitner, Répin* u. a. halten jedoch an dem Vorkommen „ausgesprochener Kropfbrunnen" durchaus fest. Die von *H. Bircher* mit Sorgfalt erhobenen Befunde über jähen Rückgang der Kropfverbreitung in schweizerischen Gemeinden nach verbesserter bzw. geänderter Wasserversorgung haben durch spätere Erhebungen von *Dieterle-Hirschfeld-Klinger* an Beweiskraft erheblich eingebüßt, während ältere und neuere analoge Exempel (in Anzahl gesammelt von *Hirsch, St. Lager, Kocher* usw.) meist wenig verbürgt erscheinen. So wäre der Stand der Angelegenheit auch heute noch mit „non liquet" zu kennzeichnen.

Aber die Trinkwassertheorie hat den Vorzug, einer experimentellen Prüfung zugängig zu sein; solche wurde von verschiedenen Seiten — zum Teil an großem Material — unternommen und hat trotz verschiedener noch dunkler Punkte und Widersprüche zu einigen ziemlich sicheren Ergebnissen geführt, an denen man meines Erachtens nicht mehr einfach vorübergehen kann.

Mit vollem Rechte hat man den positiven Ausfall von Tränkungsversuchen mit Kropfwasser *in Kropfgegenden* nicht ohne weiteres als Beweis für die Trinkwasserübertragung der gesuchten Kropfnoxe gelten lassen, weil diese Noxe im Endemiegebiet auch sonst verbreitet sein und andere Wege zu den Erfolgsorganen finden kann. Man hat daher die Forderung aufgestellt, daß solche Tränkungsversuche in kropffreie Gegenden verlegt werden (Ewald und Nachf.). In der Tat hatte es zunächst den Anschein, daß die Versuche negativ ausfallen, wenn

solche Vorsicht gebraucht wird (*Grassi-Munaron, Schlagenhaufer* und *v. Wagner* u. a.). Das hätte freilich auch wieder durchaus nichts gegen die Trinkwassertheorie beweisen können, da die fragliche Noxe im Wasser — wie schon vor längerer Zeit erkannt worden war — einen offenbar recht labilen Bestand hat („fragile, fugace, capricieux" nennt sie *Répin*) und nicht allein durch grobe Eingriffe (wie Fällungsprozeduren), sondern auch durch den Einfluß weiteren Transportes unwirksam gemacht werden kann. Zudem blieb es gar nicht bei den negativen Ausfällen. Schon *Lustig* und *Carle* erzielten mit Kropfwasser aus Aosta einzelne positive Ergebnisse im kropffreien Turin (Pferde und Hunde), *Breitner* mit Kropfwasser aus Trautmannsdorf in Wien (Ratten und besonders Hunde), und *E. Bircher* desgleichen mit Kropfwasser aus Asp in dem kropffreien Küttigen (Ratten), ferner jüngst an demselben Versuchstier *Répin* mit Kropfwasser aus Saint Pancrace bei Saint Jean de Maurienne in dem kropffreien Paris.

Répin erzielte *weit stärkere Ausschläge* als beispielsweise *Blauel* und *Reich*, bei denen es sich anscheinend bloß um eine Einstellung der Schilddrüse auf den Hochlandtypus handelte und um histologische Veränderungen, die aber vielfach auch den Kontrolldrüsen eigen waren, so daß man aus den mit vorbildlicher Objektivität und Vorsicht wiedergegebenen Befunden nicht unbedingt positiven Ausfall erschließen kann. Dazu kommt die enorme Sterblichkeit unter den Kropfwassertieren, die auf anderweitige (und eventuell ihrerseits strumisierende) Schäden schließen läßt (vgl. aktive Tuberkulose).

Dazu kommt, daß man dem oben besagten Einwand auch auf andere Weise zu begegnen vermochte. Wenn nämlich Kontrollversuche mit künstlich unwirksam gemachtem Kropfwasser am Kropforte ceteris paribus *nicht* zum Kropfe führen oder wenn sich gar bei stufenweiser „Entgiftung" (beispielsweise Erhitzung) des Wassers eine stufenweise Minderung der kropferzeugenden Fähigkeit so sinnfällig dartun läßt, wie es von *Wilms* geschehen ist, dann kann man selbst dem positiven Ausfall der mit nativem Kropfwasser *am Kropforte* angestellten Experimente nicht glattweg jede Bedeutung absprechen.

Auffallend und etwas bedenklich ist m. E. nur der Umstand, daß freilebende (graue) Ratten an den Kropforten im Gegensatz zu den weißen Versuchsratten verhältnismäßig selten kropfig befunden wurden, ferner, daß nach Angaben verschiedener Experimentatoren die Kropfbildung in einzelnen Käfigen häufiger und deutlicher zutage trat als in anderen Käfigen. Es ist daran zu denken, daß der Kropf bei weißen Ratten ein Domestikations- oder Käfigschaden ist. Ich sah vor mehreren Jahren beim Münchener Oktoberfeste einen kropfigen Löwen in engem Käfig und erfuhr

vom Besitzer, daß langdauernde solche Gefangenschaft auch sonst gelegentlich zu Kropfbildung bei Katzen führe[1]).

Etwas anderes ist es mit der experimentellen Erzeugung von *Kretinismus* durch Kropfwassertränkung bzw. Fütterung von Filterrückständen solchen Wassers. *E. Bircher* will auf diesem Wege erzielte Wachstumshemmungen und Veränderungen im Allgemeinzustande von Ratten mit großer Wahrscheinlichkeit als Ausdruck kretinischer Degeneration ansprechen, wozu meines Erachtens kein ausreichender Grund vorliegt. Die Bedingungen, unter die jene Tiere gesetzt wurden, brachten nach wenigen Wochen ein Reihensterben aus unbekannten Ursachen mit sich. Daß unter solchen Umständen überlebende Tiere Wachstumshemmungen davontragen, ist ganz unabhängig von allfälliger Kretinisierung vorstellbar. Auch die anderen Indizien sind unzureichend. Siehe hierzu aus *Oswald* und *Klinger-Hirschfeld.*

Eine Quelle fortgesetzter Mißverständnisse liegt darin, daß unter dem Namen „Trinkwassertheorie" von verschiedenen Autoren verschiedenes verstanden, bestritten und verteidigt wurde. Die *eine* Lehre geht nämlich dahin, daß das Trinkwasser *allein* (oder doch hauptsächlich und sehr überwiegend) der Überträger des Schadens sei, die *andere* Lehre dahin, daß *unter anderen* oder unter besonderen Umständen *auch* das Trinkwasser mit einer nicht genauer zu bewertenden Quote an der Schädigung teilhaben könne. Die „Nurwassertheorie" scheint mir durch Beobachtungen in Kropfdistrikten, z. B. jene von *H. Bircher* in ihrer Beleuchtung durch *Dieterle-Hirschfeld-Klinger*, sowie durch Tierexperimente in gleichem Maße widerlegt wie die „Auchwassertheorie" gestützt.

Die sonach nicht unbegründete Annahme, daß das kropferzeugende Agens auch an gewisse Wasser gebunden vorkomme, hat natürlich zahlreiche Forscher immer erneut dazu ermuntert, es aus solchem Wasser zu erfassen, darzustellen. Bekanntlich haben bisher diese Versuche samt und sonders fehlgeschlagen — ob man nun mit mikroskopischen, ultramikroskopischen, bakteriologischen, chemischen oder biologischen Methoden arbeitete —, zum mindestens erfreut sich heute kein bestimmter lebender Erreger, kein sonstiger geformter oder gelöster Bestandteil eines europäischen Kropfwassers, kein Toxin kristalloider oder kolloider Natur irgendeines verbreiteten Kredites. Unter solchen Umständen konnte in neuerer Zeit der Gedanke auftauchen, daß die an Boden und Wasser gebundenen biologischen Wirkungen, die zur Strumose und letzten Endes

[1]) *Hedinger* bezweifelt, daß *Wilms* und daß *Bircher* von normalen Tieren ausgegangen seien.

vielleicht auch zur Kretinisierung führen, ***auf gewisse physikalische Eigenschaften jener beiden Substrate zurückzuführen seien.*** Eine derartige Vermutung wurde (meines Wissens erstmalig) von mir unter den im steiermärkischen Endemiegebiet gewonnenen Eindrücken anläßlich einer Diskussion über einschlägige Fragen vor 17 Jahren geäußert und seither auch in den acht Auflagen des *Feer*schen Lehrbuches der Kinderheilkunde (Artikel *Pfaundler,* Pathologie der Drüsen mit innerer Sekretion) kurz erwähnt. Im folgenden sollen erst die über vermeinte physikalische Eigenschaften vorliegenden Grundtatsachen angeführt und anschließend einige bekannt gewordene Einzelheiten darauf geprüft werden, ob sie mit meiner Vermutung in Einklang zu bringen sind.

Die uns umgebende Luft ist leitfähig, also ionisiert. Eine Hauptquelle dieser Eigenschaft erblickt der Physiker in den der Luft beigemengten Edelgasen, nämlich Radiumemanationen und deren Umwandlungsprodukten (radioaktiven Induktionen). Die ionisierende Wirkung solcher Gase hört aber nach einigen Wochen auf, weil die Emanationen und Induktionen vollständig zerfallen bzw. sich in nichtstrahlende Produkte umwandeln. Aus dem Umstande, daß die Leitfähigkeit einer in Glasgefäße eingeschmolzenen Luft großenteils *erhalten* bleibt, und sich nur dann wesentlich mindert, wenn man das Gefäß mit dicken Bleischirmen umgibt, kann auf den Bestand einer Glas (auch Stein und anderes Metall, nicht aber dickes Blei) durchdringenden Strahlung an der Erdoberfläche geschlossen werden, die die Eigenschaften der sogenannten γ-Strahlung der radioaktiven Stoffe hat (*Gockel*). Diese Strahlen können bekanntermaßen eine eingreifende, zersetzende Wirkung auf Mineralien und chemische Verbindungen mannigfacher Art, aber auch eine markante biologische Wirkung auf organisierte Gebilde der Tier- und Pflanzenwelt ausüben. Über Ursprung und Verbreitung der vermeinten Strahlungen an der Erdoberfläche haben nach den grundlegenden Forschungen der Physiker *Elster* und *Geitel* (1902) namentlich *Gockel, v. der Borne* usw. in Deutschland und der Schweiz, dann zahlreiche englische Autoren Erhebungen angestellt. Es ergab sich, daß fast alle Bodenarten in allerdings sehr schwankender Menge radioaktive Stoffe und infolgedessen auch die Bodenluft und die Quellen Emanationen enthalten (*Elster* und *Geitel*). Einige Einzelheiten werden im folgenden zu Tatsachen über Vorkommen und Entstehung endemischer Krankheiten in Beziehung gebracht.

Die eigentlichen gesteinsbildenden und meist verbreiteten Mineralien an sich sind fast ganz inaktiv. Die Aktivität der Gesteine beruht auf akzessorischen Beimengungen von radium- und thoriumhaltigen Mineralien, die vielfach nur mikroskopische Einschlüsse darstellen. So erklärt sich, daß petrographisch und chemisch in ihren Grundzügen gleichartige Gesteine sehr verschieden aktiv sein können, und umgekehrt.

Ältere Eruptivgesteine scheinen einen geringeren Radiumgehalt zu haben als jüngere (*G. Meyer*).

Im *Durchschnitt* ist die Gesteinsaktivität verschiedener Länder und Landstriche verschieden, so daß man von radiumreichen und -armen Gegenden sprechen kann (*Fletcher*). Derselben Ansicht gibt *Büchner* Ausdruck, der den mittleren Radiumgehalt des Gesteines (mit Vorbehalt) beziffert auf beispielsweise: 1,35 g in Neuseeland, 1,5 g in Großbritannien und Irland, 1,65 g in Sumatra, 5,1 g in der St.-Gotthard-Gegend, auf 7,6 g in der Simplon-Gegend (Schweiz), auf 6,0 g in Deutschland, durchweg berechnet auf 10^{12} g Gestein.

Innerhalb der Länder bestehen große örtliche Verschiedenheiten in dieser Hinsicht — auch auf eng umgrenztem Terrain. „Der Emanationsgehalt der Bodenluft namentlich wechselt stark mit dem Beobachtungsorte." (*Borne.*)

Die Endemien von Kropf und Kretinismus sind nicht streng an bestimmte geologische Charaktere, an Schichtensysteme u. dgl. gebunden. Man begegnet ihnen beispielsweise — entgegen den Annahmen von *Bircher sen.* — vielfach auch im Urgebirge, im Eruptivgestein, usw. Für das Zustandekommen des endemischen Kropfes sind „Verunreinigungen" des Gesteins maßgebend. (*Kocher*).

Rezente Eruptivgebiete sind vorwiegend Sitz von Endemien. (*Répin.*)

Kropf und Kretinismus sind in großen Zügen ortsgebunden. Wenn man von kropfarmen und kropfreichen Ländern pauschaliter sprechen will, so zählen Australien, Großbritannien zu ersteren, Teile von Deutschland und der Schweiz zu letzteren. (*Hirsch, Allara* usw.)

Die vermeinten Endemien weisen Ortsgebundenheit auch im engen Rahmen auf. (S. o.)

„In der Regel läßt, wie schon aus dem *verhältnismäßig geringen Emanationsgehalte der Luft in den Urangruben hervorgeht*, die Aktivität der Bodenluft kaum einen Schluß auf den Radiumgehalt der betreffenden Gesteine zu, weil eben das *Austreten der Emanation* von vielerlei Faktoren abhängt“. (*Gockel.*) Von einer Proportionalität zwischen Urangehalt (der Erzgebirgsgranite) und der Radioaktivität der Bodenluft kann keine Rede sein. (*Borne.*)

Endemischer Kropf und Kretinismus binden sich nicht in besonders auffallender Weise an jene Gegenden, deren Gesteine die ergiebigste Ausbeute an radioaktiven Elementen liefern.

Gesetzmäßig frei von Emanationen ist die Bodenluft anscheinend nur in Dünen und Wüsten.

Dünen und Wüsten sind überall frei von endemischem Kropf und Kretinismus.

Nässe und Frieren des Bodens sowie Schneedecke hemmen das Austreten von Emanationen aus dem Boden. (*Smyth* u. a.)

Das eigentliche Hochgebirge, d. h. die höheren Erhebungen innerhalb von Endemiegebieten, sind durchweg frei von Kropf und Kretinismus. (Übereinstimmende Angabe aller Beobachter.)

Von den Baumaterialien bringen wenig Strahlung Backsteine und besonders Beton. (*Gockel.*)

Moderne Großstadthäuser bergen keine endem. Kropfige oder Kretine. (Siehe hierzu S. 262.)

Tektonische Besonderheiten des Terrains — namentlich in Gebirgsgegenden — können an umschriebenen Stellen der Erdoberfläche Emanationen zutage treten lassen, die in der näheren oder weiteren Umgebung nicht bemerkbar werden. „Wanderungen der Emanationen im Erdboden spielen im allgemeinen nur eine untergeordnete Rolle. Wo solche durch die Tektonik eines Gebietes oder durch künstliche Eingriffe ermöglicht wer-

Die vermeinten endemischen Schäden machen sich innerhalb der Kropfgebiete oft an ganz eng umschriebenen Orten, in bestimmten Häusern od. Häusergruppen beispielsweise besonders stark bemerkbar (Kropfhäuser, Kropfbrunnen).

den und so die Emanationsproduktion eines großen Gesteinsvolumens auf eine kleine Stelle der Erdoberfläche projiziert wird, da können durch diese Zuwanderung allochtoner Emanationen erhebliche Konzentrationen derselben auftreten.“ (*Borne.*)

In engen Tälern, ferner in Gebirgsschluchten, Mulden, Spalten ist die Strahlung stärker als in weiten Becken (Beobachtungen am Lünersee von *Gockel*).

Da die Bodenluft Emanationen enthält und diese, wie alle Gase, im Wasser löslich sind, so müssen sich in dem im Boden zirkulierenden Wasser Emanationen finden. (*Gockel.*)

Vollständig inaktiv ist keine Quelle, wohl aber das Wasser von frei fließenden Bächen und Flüssen, weil hier keine Emanationen mehr aus dem Boden aufgenommen, die vorhandenen aber zersetzt und an die Luft abgegeben werden. (*Gockel.*)

Aus radiumhaltigen Gesteinsmassen der Gebirge werden Teile als Gerölle in die Täler verschleppt.

Die besagte Entgasung des frei fließenden Wassers kann nicht eintreten am Grundwasserstrom.

Der Emanationsgehalt des Meerwassers ist durchwegs sehr klein. (*Knoche*, *Laub*, *Eve.*)

Erhitzen treibt Edelgase aus Wasser aus, und zwar in zu-

Herde des Kretinismus sind Ortschaften in engen Talkrümmungen, Buchten und Winkeln, in Kesseln mit engem Ausgang, in kleinen und tiefen Nebentälern und Bergspalten. (*Rösch.*)

Das Quell- und Grundwasser kann die fragliche Kropfnoxe führen und sie dem Menschen vermitteln, gleichwie Boden und Bodenluft.

Offene Bach- und Flußwässer gelten nirgends als Kropfwässer.

Gleichwohl verbreitet sich der Kropf gelegentlich an den Ufern eines in Kropfgebirgen entspringenden Flusses (*v. Wagner*, *Kratter*; Beispiel: Donau u. Po).

Schittenhelm-Weichardt fanden, daß der Grundwasserstrom des Lechtales bis auf weite Strecken als kropferregend angesehen werden muß.

Echter mariner Kretinismus ist nicht bekannt (*v. Wagner* und viele andere).

Kropfwasser wird durch Erhitzung auf 50—80° Celsius

nehmendem Maße bei steigender Temperatur, vollständig bei längerem Kochen.

Hingegen wird Wasser, das neben jenen Gasen auch Radiumsalze gelöst enthält, nach dem Kochen in Bälde wieder emanationshaltig. Diese „Restaktivität" von natürlichen Wässern pflegt allerdings nur einen geringen Bruchteil der Originalaktivität zu betragen. (*Kurz* u. *Schmidt*-Kreuznach.)

Gelöste Radiumsalze sowie Emanationen passieren alle Filter.

Längeres Stehen von Wasser an der Luft, besonders Schütteln mit gewechselter Luft, völlige Entgasung, Eindickung im Vakuum bei Zimmertemperatur entzieht dem Wasser Emanationen. Insoweit als Transport, Sedimentierung, Fernleitung und andere Prozeduren mechanischer und chemischer Art damit verknüpft sind, tritt dieselbe Folge ein. Kolloidale Substanzen absorbieren Emanationen.

„Vorherrschend in der Wirkung der γ-Strahlen ist durchgehend ein hemmender Einfluß auf tierische Gewebe in .... stoffwechselphysiologischer Hinsicht." (*P. Krause*, *Gottschalk* u. *Nonnenbruch*.)

zunehmend minder wirksam (Tierexperiment von *Wilms*), durch Erhitzung auf 100° meist unwirksam (*E. Bircher*, *Blauel-Reich* u. a. in Tierversuchen; allgemein verbreitete Annahme bei der spontanen Kropfentstehung). Kropfquellen sind nie sehr heiße Thermen.

Vereinzelte Tierversuche mit gekochtem Kropfwasser gaben ein abweichendes, nämlich nicht negatives, sondern nur abgeschwächtes Ergebnis. (*Répin.*)

Durch Filtration (an sich) wird Kropfwasser nicht unwirksam. (*E. Bircher*, *Wilms.*)

Alle nebenstehenden Vornahmen entgiften nach dem Tierversuch das Kropfwasser ganz oder teilweise (*E. Bircher*, *Wilms*, *Répin*). Transport, ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen auf größere Strecken bewerkstelligt, ferner Kalkfällung, Zusatz von kolloidalen Substanzen usw. entgiften (*E. Bircher* u. a.). Einschaltung von Hochdruck-Wasserreservoiren, längere Fernleitungen usw. können in Kropfgegenden assanierend wirken.

Die endemische Kropfbildung kommt vermutlich zur Abwehr einer primären Stoffwechselhemmung, nämlich durch vermehrten Anspruch an dissimilatorisch wirkende Hormone der (hyperplasierenden) Schilddrüse zustande. (Siehe unten S. 266.)

Gewiß können die angeführten Parallelen weder im einzelnen noch im Vereine ätiologische Beziehungen zwischen Radium und endemischem Kropf beweisen; immerhin erscheinen sie zum Teil recht auffallend, und der allgemeinere Gedanke, daß ein so offenkundig an Boden und Wasser gebundener Schaden, für den Generationen von Ärzten vergeblich eine andere greifbare Form suchten, aktinischer Natur sei, besticht um so mehr, je näher man ihm tritt. Es war daher zu erwarten, daß die Frage auch von anderer Seite aufgenommen und eingehender bearbeitet werde, woran mich persönlich die Übersiedlung aus dem steiermärkischen Endemiegebiet nach München seinerzeit behinderte. Erst anläßlich der Vorbereitung dieses Aufsatzes fand ich, daß in der Tat ein französischer Autor, der bereits mehrfach zitierte *Répin*, in den Sitzungen der Pariser Akademie der Wissenschaften vom 17. August und 19. Oktober 1908 (also etwa 1¼ Jahre nach meiner ersten Mitteilung, die ihm wohl nicht bekannt geworden ist, da die Original-Sitzungsberichte der Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde nicht in den Buchhandel gelangen) die Vermutung vorsichtig geäußert hat, es hänge die kropferzeugende Eigenschaft gewisser Quellwässer direkt oder indirekt mit ihrer Radioaktivität zusammen; solche wurde auf Veranlassung des Autors im Laboratorium *Curie* bei mehreren Quellen der Départements Savoie und Haute Savoie (inmitten einer starken Kropfendemie) nachgewiesen. Die stärkste Aktivität (vergleichbar jener der bekannten Heilwässer von Contrexeville und Dax) fand man bei einer angeblich von Militärrekruten zum Zwecke der Erzeugung eines dienstbefreienden Kropfes benützten Quelle bei Saint Jean de Maurienne. Mit diesem Wasser getränkte Ratten erkrankten an sehr erheblicher Struma, die *Répin* auf die Wirkung radioaktiver Substanzen zurückführt. In der zweiten Mitteilung des Autors ist von Radiothorium die Rede, das sich Wässern mitteile, die am Fuße hoher Berge nach Kontakt mit radioaktiven Mineralien aus sehr großer Tiefe zutage getreten sind.

Meines Wissens sind seither auf die Angelegenheit nur *E. Bircher* und nach der Angabe des letzteren auch *Fjellander*[1]) in Schweden und *Dedichen* in Norwegen zurückgekommen,

---

[1]) *E. Bircher* bringt keine Literaturnachweise. Die einzige *mir* bekannt gewordene (in der Zeitschrift Hygiea, Bd. 2, publizierte) Kropfarbeit *Fjellanders*, Endemisk struma i Husby distrikt, enthält keine der Radiumhypothese günstigen Angaben.

die in Bestätigung *Répins* in Kropfwässern einen hohen Gehalt an radioaktiven Substanzen nachgewiesen haben wollen, ferner *Löwenthal* und *E. Hesse*, ersterer in einer kurzen ablehnenden Notiz seines Lehrbuches, letzterer in einer durch Umsicht und Sorgfalt ausgezeichneten Publikation, auf die wir zurückkommen. Von *Hesse* erfährt man überdies, daß *Répin* seine Anschauung modifiziert hat. *Répin* will in der Tat die Radioaktivität später nicht mehr als direkte Kropfursache angesprochen wissen, sondern nur mehr als Hinweis auf andere Besonderheiten der betreffenden Quelle.

Man könne die kropferzeugende Eigenschaft gewisser Wässer ansprechen als „étant liée à un état physique spécial d'une substance banale, de la chaux par exemple, lui-même conditionné par la présence d'agents radioactifs" und weiter: Die Kalziumionen der Kropfwässer unterscheiden sich von jenen anderer Wässer durch irgendeine noch fragliche Besonderheit, so daß sie sich in osmotischer Hinsicht anders verhalten, nämlich leichter in das Zytoplasma eindringen und darin eine höhere Konzentration erreichen. Die Hyperkalzifikation setze den Stoffwechsel herab. Die Schilddrüse müsse nun ausgleichen usw. In der jüngsten mir bekannt gewordenen Arbeit desselben Autors, in der über die zitierten positiven Tränkungsversuche mit Kropfwasser in Paris berichtet wird, ist von Radium oder dergleichen überhaupt nicht mehr die Rede.

Meine Vermutung vom Jahre 1907 weicht insofern von *Répins* erster Hypothese ab, als dieser Radium bzw. Radiothorium für die wirksame Substanz anspricht, während meine Fragestellung stets nur *auf ein den Radiumemanationen in seiner Wirkung vergleichbares Agens* abzielte. Zu dieser vorsichtigeren Fassung war ich durch eine Umfrage bei verschiedenen Fachkollegen meines Vaters (damals Vorstand des Grazer physikalischen Institutes) gelangt, die ergeben hatte, daß von einem Auftreten von Kröpfen bei Leuten, die berufsmäßig mit der Herstellung oder Untersuchung von radioaktiven Substanzen beschäftigt sind, nichts oder wenigstens nichts Beweisendes bekannt sei. Diesem Punkte hat nun *Hesse* seine Aufmerksamkeit besonders zugewandt, im wesentlichen mit demselben negativen Ergebnis: weder bei biologischen Experimenten am Tier, noch bei der therapeutischen Verwendung von Radium am Menschen, noch in der Radiumindustrie, noch in wissenschaftlichen Laboratorien, weder bei massiver, akuter noch bei abgeschwächter, chronischer Exposition erwachsener Menschen sei eine kropferzeugende Eigenschaft des Metalls oder seiner Zersetzungsprodukte auffällig geworden. *Hesse* hat weiter die geographische Verbreitung des end. Kropfes in Sachsen einerseits und jene der radioaktiven Wässer anderer-

seits miteinander verglichen. Während sich, wie er berichtet, auf den ersten Blick dabei auffallende Übereinstimmung zeigte (Vogtland und westliches Erzgebirge), fand sich in anderen Landesteilen nichts derartiges. Auch jene Übereinstimmung deutet nun *Hesse* dahin, daß Kropf einerseits und Radioaktivität des Wassers andererseits Attribute der höher liegenden und gebirgigen Gegenden Sachsens seien, aber nicht in direkter gegenseitiger Abhängigkeit stehen. Außerhalb Sachsens lägen die Verhältnisse ähnlich: teilweise Übereinstimmung (Taunus Sudeten, Böhmisches Erzgebirge, Steiermark), teilweise Inkongruenz im einen, wie im anderen Sinne (Kropfendemie ohne radioaktive Wässer im Norden Württembergs, in Baden, im Spessart und Harz, in den Vogesen, in den zentralen Teilen der Schweiz, im Berner Oberland, Wallis, Dauphiné, in den italienischen Alpenländern; radioaktive Wässer ohne Kropfendemie im Gasteiner Tal, in der Umgebung von Neapel usw.). *Hesse* meint, daß diese seine Angaben manche Ergänzung und vielleicht auch Berichtigung [1]) erfahren, seine Schlüsse aber davon nicht berührt werden würden. Selbst die Möglichkeit einer untergeordneten, nur begünstigenden Rolle des Radiums bei der Kropfgenese will *Hesse* ablehnen.

Ich habe versucht, mich über die einschlägigen Verhältnisse in Bayern zu informieren. Die Angaben von *Ammons* aus dem Jahre 1910 werden durch Mitteilungen *Henrichs* ergänzt, der mir als besonderer Sachkenner überdies briefliche Auskünfte zu erteilen die Freundlichkeit hatte. Hiernach treten in Bayern Uran- (und Thorium-) Mineralien, namentlich Uranglimmer, und damit auch radioaktive Wässer von erheblicher Wirksamkeit (100 bis 300 Machéeinheiten) fast durchweg auf in den Granit- und Porphyrgebieten, hingegen nicht in den Kalk- und Dolomitregionen. Erstere liegen, wie die Karte nach *v. Ammon* zeigt, fast nur östlich und nördlich von Naab und Donau, im Bayerischen Wald, Oberfranken und der Oberpfalz. Während im Bayerischen Wald einzelne Bezirke, besonders Passau, Wegscheid, Wolfstein, Regen, Viechtach nach *Schittenhelm-Weichhardt*, mittelstark bis stark von end. Kropf betroffen sind, gilt dies nicht von irgendwelchen Bezirken der Oberpfalz, noch von

[1]) *E. Bircher* erwähnt eine radioaktive Quelle in seinem Wirkungsgebiete. Im Wallis findet sich an der Grenze bei St. Maurice die zweitstärkste radioaktive Quelle der Schweiz. Im übrigen fehlt auch in diesem Lande noch eine systematische Durchforschung der Wässer (gefällige briefliche Mitteilung von Prof. *Gockel*-Freiburg, Schweiz).

Oberfranken. Umgekehrt zählen sehr stark betroffene Kropfgebiete, nämlich die von Oberbayern und Schwaben, nicht zu jenen mit radiumführenden Mineralien und erheblich emanationshaltigen Quellen. Somit gilt auch für Bayern, daß von einer gesetzmäßigen Deckung nicht die Rede sein kann.

Die Argumente *Hesses* sind großenteils recht überzeugend, und es liegt mir fern, die *Répinsche* Radiumhypothese dagegen in Schutz nehmen zu wollen; doch möchte ich bemerken, daß in obiger vergleichender Zusammenstellung gewisse Einwände gegen *Hesse* enthalten sind, und weiter, daß sich *Hesse* in einem Punkte mit Sachkennern in Widerspruch setzt. Die von radioaktiven Gesteinen ausgehende Strahlung und die in die Luft übertretenden Emanationen sind nach ihm zu gering, als daß sie einen Einfluß auf den Organismus ausüben könnten[1]). *Gockel* hingegen meint (Seite 237), daß die Ionisation der freien Atmosphäre, *also ein wesentlicher klimatischer Faktor*, zum Teil durch die vom Boden ausgehende Strahlung der radioaktiven Stoffe bestimmt werde, und daß letztere auch auf den menschlichen Körper direkt einwirken, also auch für den Arzt Interesse bieten. Solches berichtet der Autor zudem unter Bezugnahme auf Strahlungen, die drei Ionen pro Kubikzentimeter und Sekunde erzeugen, entsprechend einem mittleren Gehalte von 3×10^{-12} g Radium im Gestein; der *Büchner*sche Mittelwert für das Gestein in Deutschland beträgt aber schon das Doppelte und jener in manchen Gebirgsgegenden noch weit mehr. Richtig ist, daß bei der experimentellen Erforschung der biologischen Strahlenwirkungen und bei der Strahlentherapie Intensitäten von anderer Größenordnung angewendet werden.

Wenn schon hinsichtlich des Radiums und seiner geologischen Verbreitung die Kenntnis noch Lücken aufweist, so gilt dies in vermehrtem Maße für die anderen radioaktiven Stoffe, von denen vielfach nur feststeht, daß sie weder im Gestein, noch in den Wässern, noch in der Atmosphäre mit dem Radium und seinen Derivaten parallel gehen (*Moureu*). Zur Prüfung, ob solche Strahlungen etwa mit endemischen Krank-

---

[1]) *Hesse* hätte sich nur die mit dem Trinkwasser aufgenommenen Emanationen als Schadensursache denken können, sofern sich eine Gesetzmäßigkeit in der Verbreitung von Wasseremanationen und Kropf herausgestellt hätte; m. a. W.: es wäre für ihn bloß eine „Nurwassertheorie" des Kropfes in Betracht gekommen, was nach dem oben Gesagten die *Répin*sche Hypothese ohne weiteres zu Falle bringen mußte.

heitsschäden in Beziehung stehen, reichen die heutigen Feststellungen nicht entfernt aus.

Als Quelle von γ-Strahlungen an der Erdoberfläche kommt neben den im Boden enthaltenen radioaktiven Stoffen und den in der Atmosphäre vorhandenen Zersetzungsprodukten ihrer Emanationen auch eine Strahlung kosmischer Natur in Betracht, deren Ursprung noch strittig ist (*Gockel, Braun, Chauveau*). Auch *Meyer-v. Schweidler* berichten über diese außerterrestrische oder „Heßsche Strahlung“, die nach *Kolhörster* eine 7 mal größere Durchdringungsfähigkeit als die γ-Strahlen des Radium C hätten, und für deren Quelle am ehesten der in der Stratosphäre angesammelte kosmische Staub in Betracht komme. Während der Anteil dieser Strahlung an der Ionisierung von Luft in geschlossenen Gefäßen sowie auch in der Atmosphäre nahe dem Erdboden nur gering ist, würde er in der Höhe von etlichen 1000 Metern schon weit dominieren. Daß die Heßsche Strahlung etwas mit endemischen Schäden vermeinter Art zu tun habe, ist schon deshalb sehr unwahrscheinlich, weil letztere bekanntermaßen in Höhen von 1000 bis 1500 m allenthalben abnehmen und darüber hinaus keine Verbreitung mehr finden.

Nach Art der Becquerel-Strahlen wirksam sind bekanntlich auch die ultravioletten Lichtstrahlen.

Vorläufig zusammenfassend möchte ich sagen: Um Radiumwirkungen dürfte es sich bei der Erzeugung von end. Kropf und Kretinismus wahrscheinlich[1]) nicht handeln. Die Vermutung,

---

[1]) Eine gewisse Reserve dürfte am Platze sein schon angesichts der Möglichkeit, daß lang andauernde Einwirkung auch sehr geringer Radiummengen auf irgendeinem *indirekten* Wege den Schaden herbeiführe. Den Andeutungen *Répins* (siehe oben) füge ich folgendes hinzu: Unter den etlichen hundert Hypothesen zur Kropfgenese, die *Scholz* in seiner fleißigen Arbeit zusammenstellt, findet sich auch eine von *Maumené* referiert, wonach der Gehalt des Trinkwassers an Fluor (freiem ?) maßgebend wäre. In Wölsendorf, an der Grenze des nach der *Schittenhelm-Weichardt*schen Rekrutenkarte erheblich von Kropf befallenen oberpfälzischen Bezirkes Naumburg findet sich ein den dortigen Bergleuten sowie den Mineralogen seit langer Zeit bekannter, eigenartig gefärbter und merkwürdig riechender Flußspat, der „Stinkfluß“. *Henrich* konnte erweisen, was man schon vermutet hatte, daß dieser Geruch des Minerals von freiem Fluor herrührt, und es weiterhin sehr wahrscheinlich machen, daß Radiumemenationen aus Flußspat das Element abzuspalten vermögen; die Gegend ist Fundort von radiumhaltigen Erzen. Es liegt mir vollkommen fern, durch Fusion von *Maumenés* und *Répins* Meinungen auf solche Grundlage eine neue Hypothese zu begründen, möchte aber an Hand dieses Beispieles darauf hinweisen, daß man bei der Wirkung des Radiums auf Mensch und Tier auch an diverse Zwischenglieder zu denken hätte.

An dieser Stelle führe ich noch eine eigene, in ganz anderer Richtung liegende, Beobachtung an, die vielleicht Interesse findet, die nämlich auf eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormon durch einen in Endemiegegenden wirksamen atmosphärischen (?) Faktor hinweist. Seit vielen

daß andere ortsgebundene aktinische Wirkungen („nach Art jener des Radiums" Verf. 1907) im Spiele seien, kann das vorliegende Tatsachenmaterial weder widerlegen noch erweisen, wohl aber stützen.

Unter solchen Umständen wird es sich immerhin vielleicht lohnen, zu erwägen, wie bei probeweiser Annahme eines derartigen ätiologischen Momentes die sonstigen Entstehungsbedingungen und weiter die Pathogenese der beiden besagten endemischen Schäden gedacht werden können.

Kropf und Kretinismus.

In einer umfangreichen jüngsten Bearbeitung der kretinischen Entartung vertritt *Finkbeiner* die Meinung, es sei der

---

Jahren in einem Kropf- und Kretinenbezirke Tirols ansässig, habe ich im Jahre 1912 bei der Einrichtung einer privaten, ländlichen Hausapotheke dortselbst eine gewisse Menge von Thyreoidintabletten der Firma Burrough, Welcome & Co. in Verwahrung gebracht. Das Mittel erwies sich, etwa 10 Jahre später an dortigen Kretinen geprüft, vollkommen unwirksam. Dies schien mir nicht auffallend, da einerseits auch eine sonst wirksame Schilddrüsensubstanz bei jenem Zustande einen sinnfälligen Effekt selbst hinsichtlich des Wachstums Jugendlicher (um das es sich hier handelte) gelegentlich vermissen läßt, und da anderseits die Notwendigkeit, *frische* Präparate zu verwenden, mehrfach betont wird. Es zeigte sich nun aber, daß die in Tirol verwahrten Tabletten auch an anderen, und zwar äußerst empfindlichen Objekten geprüft nicht die Spur einer Wirkung sehen ließen. Ich behandelte damit in München ganz erfolglos zwei Geschwister mit Kropf und sporadischer, endemischer Taubstummheit sowie Myxödem, deren Aussehen und Körpermaße, wie mir seit Jahren bekannt ist, auf spezifische Therapie überaus prompt reagieren. Das Merkwürdigste aber schien mir, daß die aus derselben Sendung stammenden, auch seit 1912, aber *nicht in Tirol, sondern in München* verwahrten englischen Tabletten noch bis in die jüngste Zeit in anscheinend unvermindertem Maße der Behandlung hypothyreotischer Zustände verschiedener Art dienen konnten.

Ich habe aus diesem Anlasse darüber experimentiert, wie sich Thyreoidin-Präparate verhalten, wenn man sie der Einwirkung intensiver Radiumbestrahlung aussetzt. In der Münchener Residenzapotheke hergestellte, sehr brauchbar gefundene Tabletten verwende ich seit Jahren als zuverlässigstes Mittel gegen gewisse Formen von chronischer Obstipation von Kindern mit und ohne sinnfällige Hypothyreose. Diese Tabletten hatten keinerlei Effekt in solcher Richtung mehr, nachdem sie durch mehrere Stunden neben einer 10 mg Radiumbromid enthaltenden Kapsel gelegen hatten. Dies kann nicht verwundern, wenn man erfährt, daß *Becquerel*-Strahlen nach *Hardy* und *Willcock* sowie nach *Jorisson* und *Ringer* Jod aus seinen organischen Verbindungen, auch aus dem stabilen Jodoform abspalten.

Die Frage, ob diese Beobachtungen zur Ätiologie des endemischen Kropfes beitragen können, möchte ich offen lassen.

Zusammenhang zwischen end. Kropf und end. Kretinismus unerwiesen; es handle sich bei solchen Annahmen mehr „um gefühlsmäßige und oberflächliche Schätzungen“ als um zahlenmäßige Unterlagen; „die ganzen bisherigen Statistiken über das Vorkommen von Kropf und Kretinismus seien wertlos“; „ohne allen Grund“ sei der Lehre vom Kretinismus das Bleigewicht der Kropftheorie angehängt und jener dadurch eine falsche Richtung gegeben worden. *Finkbeiner* steht nicht an, zu behaupten, „daß das Verhältnis der Strumose zum Kretinismus ganz ähnlich sei, wie das Verhältnis zwischen Kretinismus und Skrophulose. Sowohl Kropf wie skrophulöse (tuberkulöse) Erscheinungen sind bei Kretinismus durchaus keine Seltenheit, haben jedoch mit dem Wesen der kretinischen Degeneration nichts zu tun“ (l. c. Seite 3, 17, 365). Hiernach wäre es ein von vornherein verfehltes Unternehmen, die Ätiologie des end. Kropfes und des Kretinismus von einem gemeinsamen Gesichtswinkel aus zu behandeln, welche Absicht schon der Titel dieser Mitteilung verrät. Ich muß daher rechtfertigend bemerken, daß ich mir die Auffassung *Finkbeiners* nicht zu eigen machen, ja überhaupt nur von dem Standpunkte aus würdigen kann, daß die scharfe Einstellung des Autors auf seine durch mühevolle und schätzbare anthropologisch-osteologische Studien gestützte eigene Lehre nach anderer Richtung hin des objektiven und nüchternen Urteils beraubt hat.

Ich will mich nicht auf das freilich fast einstimmige Urteil anderer Sachkenner berufen, sondern lieber *Finkbeiners* Verlangen nach *ziffernmäßigen Belegen für die engeren Beziehungen zwischen Kropf und Kretinismus* auf Grund meiner Erfahrungen an den Kinderkliniken in Graz und in München zu erfüllen trachten. Hier wie dort sahen wir nicht selten echte end. Kretins aus den nahen Kretinendistrikten oder suchten solche auch wohl in ihrer Heimat auf. Um dieses vielfach mit allen üblichen Behelfen der Klinik sorgfältig studierte Krankenmaterial obbesagtem Zwecke dienstbar zu machen, verwendete ich ein jüngst in Gemeinschaft mit Dr. *v. Seht* ausgearbeitetes Verfahren. Selbes ermöglicht, an Stelle der üblichen mehr oder weniger willkürlichen Angaben oder Schätzungen über die Häufigkeit des Zusammentreffens zweier Krankheitszustände eine objektive Maßzahl zu setzen, die aussagt, um wieviel mal die tatsächlich *gefundene* Häufigkeit des Zusammentreffens größer bzw. kleiner ist als die unter der Annahme, daß reiner Zufall walte, *aus der Wahrscheinlichkeitsrechnung sich ergebende.*

Wird die Zufallsziffer der Kombination an hinreichend großem Material deutlich überschritten oder, mit anderen Worten, ist jene Maßzahl größer als 1, dann zwingt dies zur Annahme einer gewissen Beziehung zwischen beiden Zuständen, die ohne jede Präjudiz über die Natur der Beziehung allgemein als „Syntropie" bezeichnet wurde. Ein nahe verwandter älterer Begriff ist der der Korrelation (auch Assoziation), der aber nach *F. N. Exner* mehr für den Zusammenhang zwischen zwei *veränderlichen* Größen, also zwei Reihen von Werten, nicht von Einzelwerten verwendet wird.

Sowohl der Syntropieindex als die verschiedenen schon früher in der Forschung viel gebrauchten Assoziations- und Korrelationsmaßzahlen können somit als geeignete arithmetische Ausdrucksformen für etwaige Beziehungen zwischen end. Struma und Kretinismus, wie sie sonst namentlich auf Grund geographisch-statistischer Erhebungen angenommen, von *Finkbeiner* aber in Zweifel gezogen wurden, dienen. Aus meinem Gesamtmaterial berechnet[1]) sich nun für das Faktorenpaar Struma — end. Kretinismus ein Syntropieindex von 41,6; *das heißt 41mal häufiger wurden die beiden Zustände an einem Individuum vereint angetroffen, als zu erwarten gewesen wäre, wenn sie miteinander (direkt und indirekt) nichts zu tun hätten.* Der Wert ist ein ungewöhnlich hoher. *Nur einmal unter 351 darauf geprüften Fällen konnte ein noch etwas höherer angetroffen werden.* Werte von dieser Größenordnung finden sich nach unserer Erfahrung nur bei Zuständen, deren engste Beziehungen längst notorisch und fast durchweg kausaler Natur sind, wie etwa Polyarthritis — Endokarditis — Chorea usw. Der nach *Yules* Formel berechnete Assoziationskoeffizient für dasselbe Paar beträgt 0,997, nähert sich also dem theoretischen Höchstwert (1) in außerordentlichem Maße. Damit ist ziffernmäßig erwiesen, *daß die beiden Zustände einen fast maximalen Grad von Syntropie* (Korrelation) *aufweisen.*

Finkbeiner vergleicht, wie oben zitiert, das Zusammentreffen des end. Kretinismus mit der Struma, seinem Zusammentreffen mit der Skrophulose. Da letzterem Zustande natürlich an unserem Kindermaterial gleichfalls stets Interesse zugewandt wurde und seine Manifestationsperiode ungefähr in das Alter fällt, in dem uns die Kretinen zugeführt worden sind, schien es nützlich, auch über das Faktorenpaar Skrophulose —

---

[1]) Methodik siehe am angegebenen Orte.

end. Kretinismus vergleichend Ziffernmäßiges zu erheben. Der Syntropieindex beträgt 1,2, der Assoziationskoeffizient 0,1; beide Maßzahlen nähern sich sehr jenen Grenzwerten (1 bzw. 0), unterhalb deren geradezu ein Auseinanderstreben, ein wechselseitiges Sichablehnen der Faktoren (eine Dystropie) zu erschließen ist[1]).

Wenn sich somit wohl engste Beziehungen des end. Kretinimus zum Kropfe, aber durchaus nicht zur Skrophulose ziffernmäßig nachweisen lassen, was nur Wenige überraschen wird, so ist damit noch gar nichts über das Wesen dieser Beziehungen gesagt. Die Indizes erhellen nur den Grad, nicht die Natur von Syntropien. Solche können, wie anderen Ortes ausgeführt wurde, rein äußerliche (ja bloß scheinbare) oder innerlich begründete sein, in letzterem Falle indirekte oder direkte. Bei so extremen Zahlenwerten, wie sie Kropf und Kretinismus bieten, scheiden freilich manche dieser Möglichkeiten nach unserer Erfahrung von vornherein aus, und es kommt nur mehr zweierlei in Betracht: Die beiden Glieder des Paares müssen entweder in der einen oder in der Gegenrichtung kausal voneinander abhängen, oder aber sie sind beide parallele Folgen eines übergeordneten dritten Momentes. Damit hat uns der Versuch einer logischen Ableitung aus ziffernmäßig ausgedrücktem Beobachtungsergebnis auf den Kernpunkt des heutigen Widerstreites in der Pathogenese des Kretinismus geradeswegs hingeführt. Bekanntlich stehen sich hier die sogenannte monistische und die dualistische Auffassung gegenüber. Erstere deckt sich ziemlich mit der thyreogenen Theorie, die im großen und ganzen besagt: Kropfige Entartung der Schilddrüse erzeugt auf dem Wege einer hypo- (*Kocher* und viele Nachfolger), einer hyper- (*Hotz*) oder „dysthyreotischen" Funktionsstörung den end. Kretinismus, letztere läuft auf die in ihrer heutigen Gestalt von *H. Bircher* begründete Lehre hinaus, „die zu Struma führenden Schädigungen seien (nebenher) auch imstande, den Kretinismus zu erzeugen".

Die Hauptstütze für die hypothyreotische Theorie des Kretinismus war die bekannte Feststellung von Chirurgen und Experimentatoren, daß bei Mensch und Tier die operative Entfernung der Schilddrüse ein Krankheitsbild hervorruft, das

---

[1]) *v. Kutschera*, der weit über 1000 kretinische Kinder kennen lernte und behandelte (wohl bedeutend mehr als die anderen neueren Autoren, mit wenigen Ausnahmen, zusammengenommen), sah in *zwei typischen* Fällen, also auch nur höchst selten, die „Komplikation" mit Skrophulose.

Zeichengemeinschaft mit dem end. Kretinismus aufweist. Diese Zeichengemeinschaft zwischen thyreopriver Kachexie und end. Kretinismus schrumpfte freilich bei schärferem Zusehen erheblich zusammen.

Auch die beim Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz erzielten Behandlungserfolge werden kaum weiterhin als „glänzende" Bestätigung der thyreogenen Theorie gelten dürfen, da sie nicht allein in mancher Richtung vieles zu wünschen übriglassen, sondern auch ziemlich zwanglos auf ganz anderer Basis oder als „unspezifische" erklärt werden können (vgl. das Beispiel des sicher nicht thyreopriven Mongoloides). Man wird freilich den monistischen (=unitarischen) Standpunkt gegen solche Einwände in Schutz nehmen können durch den Hinweis darauf, daß ein thyreogener Schaden naturgemäß keineswegs gleiche Folge zeitigen wird, wenn er im einen Falle als habitueller Faktor von den frühesten Stadien an die Entwicklung begleitet und somit manche Organsysteme in noch unausgereiftem Zustande trifft, im anderen Falle aber brüsk über den fertigen Organismus hereinbricht. Gleichartige Schäden, die in verschiedenem Entwicklungszustande einwirken, vermögen doch so differente Krankheitsbilder zu erzeugen, daß man lange Zeit gar nicht auf den Gedanken kam, es könnte sich um ätiologisch verwandte Dinge handeln (siehe Barlow-Skorbut, Jaksch-Hayemsche perniziöse Anämie, Dermatitis Ritter—Impetigo usw.). Freilich wird uns von einem ab origine wirksamen Schilddrüsenschaden, nämlich von der Thyreoplasie bzw. dystopischen Hypoplasie der Schilddrüse, gesagt, daß sie andere (*Dieterle*), ja daß sie „in fast allen Einzelheiten gerade entgegengesetzte" (! *Finkbeiner*) Skelettverändrung bewirke wie der end. Kretinismus. Ich kann mir hierüber kein eigenes Urteil bilden, und es liegt auch nicht in meiner Absicht, hier alle Argumente gegeneinander abzuwägen, die für und gegen die dualistische Auffassung[1]) sprechen, zumal es für den Hauptzweck dieser Zeilen, auf ein noch wenig beachtetes äußeres ätiologisches Moment hinzuweisen, wenig darauf ankommt, ob dieses Moment auf dem Umwege über die Schilddrüse oder auf anderen Wegen wirksam wird. Nötig ist es hingegen, der noch verbreiteten, aber vorgefaßten Meinung entgegenzutreten, es müsse das Symptom Kropf auf einen primär in der Schilddrüse sitzenden Schaden hinweisen und ein kropferzeu-

---

[1]) Interessenten seien auf die vortrefflichen Ausführungen von *Wieland* (Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. Bd. I. 1923) verwiesen.

gendes Gift seinen Angriffspunkt unmittelbar an der Schilddrüse haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein solches Agens an ganz anderer Stelle, vielleicht sogar gleichzeitig an allen Körperzellen angreife, daß die Schilddrüse bestimmungsgemäß zum Ausgleich einer so zustande gekommenen Störung herangezogen, somit funktionell mehr belastet werde und einer Art von Aktivitätshyperplasie verfalle, wofür der Kropf sichtbarer Ausdruck ist. Dafür spricht nebst histologischen Befunden (Analogie zu Bildern über die hyperplastisch gewordene laktierende Milchdrüse!) meines Erachtens insbesondere der völlig ausgeglichene, zeitlebens stationäre Zustand des fraglichen Systems bei sehr vielen Kropfträgern in Endemiegebieten[1]. Wenn nun auch eine weitere Zunahme der Ansprüche an die (oder eine) Schilddrüsenleistung unter Umständen zur Erschöpfung und Erkrankung des Organs und damit weiterhin zu echt thyreogenen Schäden in verschiedenen Teilen des Körpers führen mag, so müssen doch alle diese Teile gleichfalls unter dem fortwirkenden und verstärkten Einfluß der besagten ursprüngichen Noxe stehen, also in doppelter Hinsicht Schaden haben. *Hiernach gibt die* von den Sachkennern allseits günstig aufgenommene *Lehre vom Kompensationsstatus in den leichteren Fällen des end. Kropfes einer streng monistischen Pathogenese überhaupt keinen Raum.*

Von den ehemaligen Anhängern der thyreogen-monistischen Lehre des Kretinismus bekennt sich *Wegelin* als abgefallen, während andere wenigstens zugeben, daß der Blödsinn der Kretinen der Schilddrüsenerkrankung koordiniert sein könne (*v. Wagner*), daß die pathologische Histologie der letzteren gegen jene Lehre spreche usw.

---

[1]) *Wegelin* macht gegen die Annahme einer Hyperplasie durch vermehrte Inanspruchnahme als Grundlage des end. Kropfes geltend, daß man in Kropfländern sehr häufig auch angeborene Struma finde, die solchen Ursprunges nicht sein könne, da ja die Schilddrüse des Neugeborenen nach *Baumann* meist kein Jod enthalte, also gar nicht funktioniere und somit auch nicht durch Mehrleistungsansprüche hyperplasieren könne. Hierbei scheint mir nicht berücksichtigt, daß nach *Wolff* und *Thomas* die endokrinen Organe des Fötus zwar unter normalen Umständen nicht funktionieren, aber doch funktionsfähig sind, und daß sie in Tätigkeit treten, wenn die entsprechenden Organe der Mutter absolut oder relativ Unzureichendes leisten. Solches dürfte aber hinsichtlich der Schilddrüse von Schwangeren in Kropfgegenden oft der Fall sein, deren Leibesfrüchte also sehr wohl leistende und bei der Geburt hyperplastische Schilddrüsen haben können.

Endogene Faktoren beim Kropfe.

Ist der Kropf eine erbliche Krankheit oder nicht?

Die Frage wurde oft, aber in der Regel nicht sehr sachkundig diskutiert. Anders in zwei jüngeren Arbeiten, jener von *Riebold* und besonders in jener von *Siemens*. Die Schwierigkeit des Themas wird dadurch beleuchtet, daß auch die Meinungen dieser beiden Forscher erheblich auseinandergehen. *Riebold* kommt zum Schluß, daß der Kropf erblich sei. Als Beleg führt er namentlich das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, das familiäre Auftreten, das Fehlen äußerer Reizursachen und das Vorkommen mendelnder Zahlenverhältnisse an. *Siemens* läßt mit vollem Rechte keines dieser Argumente gelten und findet seinerseits Gründe, die gegen die Erblichkeit „des Kropfes" sprechen: Sein endemisches Auftreten, die Beteiligung von Tieren an solchen Endemien, die experimentelle Erzeugbarkeit durch Kropfwassertränkung, die zeitlichen Intensitätsschwankungen der Endemien und das Vorkommen von Kropfepidemien. Letzteres stützt *Siemens* namentlich auf die bekannte Mitteilung von *Hancke* über ein Vorkommnis an der Garnison von Silberberg in Schlesien vom Jahre 1819. Der dafür mehrfach gewählte Ausdruck „Epidemie" ist meines Erachtens wenig glücklich; es handelt sich um eine (teilweise allerdings in recht kurzer Frist manifestierte) Massenwirkung der *endemischen* Kropfnoxe, und nur, wer annimmt, daß diese eine mikrobielle sei, wird bei genauerer Prüfung des Sachverhaltes vielleicht an der „Epidemie" festhalten. In der Tat meint auch *Siemens*, ohne die Annahme eines pathogenen Organismus bei der Entstehung des end. Kropfes nicht auszukommen, offenbar unter dem Eindruck der Schriften von *Ewald, Schittenhelm-Weichardt* usw. stehend. Schon daraus erhellt, daß sich *Siemens* bei der Ablehnung der Erblichkeit *nur auf den end. Kropf* bezieht; hinsichtlich des sporadischen Kropfes gelangt er auf Grund seiner Feststellungen an einer durch sechs Generationen verfolgten Deszendententafel zum gegenteiligen Ergebnis (also im Prinzip zum gleichen wie *Riebold*), nämlich zur Annahme, daß es Formen des sporadischen Kropfes gibt, deren Ursache in einer genotypischen Anlage zu suchen ist. Gerade diese Diskrepanz führt den Autor zum Schluß, daß es sich beim endemischen und sporadischen Kropf um Symptome zweier verschiedener Schilddrüsenerkrankungen handelt. Wenn dies zutrifft, dann ist die obige Fragestellung — sowie jede, die von

„dem Kropf“ als einem einheitlichen Krankheitszustand spricht — verfehlt, und wir fragen nun besser:

Ist der end. Kropf Symptom einer erblichen Krankheit?

Prüft man die von *Siemens* gegen die Erblichkeit des end. Kropfes angeführten Gründe, so wird man finden, daß diese Gründe zumeist eigentlich nur gegen ein genotypisches (oder wie man heute nach dem Vorschlag dieses Autors sagt, idiotypisches) Moment als *selbständige und alleinige Ursache* sprechen, nicht aber gegen die *Mit*wirkung eines solchen bei der Krankheitsentstehung, wie sie etwa für die (nach *Siemens*) sogenannten *idiodispositionellen* Infektionskrankheiten angenommen wird. Es bleibt auch angesichts der so sinnfälligen Wirksamkeit des ortsgebundenen, also sicher äußeren Schadens durchaus die Möglichkeit offen, daß hereditäre Momente beim end. Kropf eine Disposition schaffen, auf deren Grundlage ektogene Faktoren die Krankheit dann erzeugen, wie es schon gelegentlich angenommen wurde und auch im folgenden vertreten werden muß. Vermeintes Zusammenwirken innerer und äußerer Momente, wovon bald dieses, bald jenes *mehr* den Ausschlag zu geben scheint, ist ja unzweifelhaft die Regel bei der Krankheitsentstehung im allgemeinen, und die extremen Fälle in der einen oder in der anderen Richtung, in denen diese oder jene der beiden Komponenten den Nullwert erreicht, sind die Ausnahmen. Sofern man sich von dem Sprachgebrauch nicht allzu weit entfernen will, wird man aber den Ausdruck „Erbkrankheit“ oder ähnlich unbedingt nur für solche Fälle anwenden, in denen der idiotypische Faktor stark überwiegt[1]). Da dies beim end. Kropf niemand annehmen wird, werden wir die obige Frage (mit *Siemens*) unbedingt verneinen und weiterhin unsere Aufmerksamkeit folgenden Dingen zuwenden:

a) Läßt sich ein idiotypisches Moment beim end. Kropf erweisen? Wenn ja:
b) In welchem Ausmaß wirkt jenes bei der Entstehung des Kropfes mit?
c) Wie verhält sich der Erbgang?
d) Welches ist der Ursprung des idiotypischen Momentes?

---

[1]) Bekanntlich ist die Voraussetzung der Erkrankung von Kindern an Scharlach eine angeborene und höchst wahrscheinlich idiotypische Disposition, die vielen Menschen abgeht. Deshalb wird aber niemand den Scharlach als eine Erbkrankheit bezeichnen wollen.

ad a) Außerhalb und besonders innerhalb von Endemiebezirken sind jedem Arzte Fälle von familiärer Kropfhäufung bekannt, die den Eindruck von Erblichkeit in hohem Maße erwecken, und leicht kann man Stammbäume gewinnen, die dies zu bekräftigen, ja einen bestimmten Erbgang geradezu schulmäßig zu exemplifizieren scheinen. Solche mehr oder weniger ausgewählte Vorkommnisse sind in dieser Richtung aber nicht beweisend, um so weniger natürlich, je verbreiteter das Übel in der Gegend ist. Irreführungen vermeinter Art erläutert *Siemens* an Stammbäumen über das Vorkommen von „Tod im Felde“ u. dgl. Wenn die Frequenz des end. Kropfes manchen Ortes auf über 60%, ja auf gegen 100% ansteigt (wie es in Bayern und besonders in der Schweiz vorkommt, zum mindesten bei Schulkindern, bei denen sich dem end. Moment offenbar ein in der Entwicklungsphase gelegenes Moment beigesellt), dann wird man mit solchen Schlüssen sehr zurückhaltend sein müssen.

Um verläßliche Anhaltspunkte zu gewinnen, könnte man etwa statistische Erhebungen über die Kropffrequenz bei Geschwistern von Kropfträgern und vergleichend bei kropffreien Individuen desselben Bezirkes anstellen. Solches ist anscheinend noch nicht geschehen; doch geben *Schittenhelm-Weichardt* an, daß sie in bayrischen Kropfgegenden sehr oft das Befallensein von Geschwistern richtig voraussagen konnten, wenn sie hochgradige Strumen bei Schulkindern angetroffen hatten. Genau denselben Eindruck gewann ich in Graz, ohne die so nötigen ziffernmäßigen Belege bringen zu können.

In München bot sich mir eine andere Gelegenheit, einigen Aufschluß zu erhalten. Ich sehe hier seit 18 Jahren viele ansässige und durchreisende auswärtige Kinder vor und nach einem mehrwöchigen Kuraufenthalt oder einer Sommerfrische im bayrischen Hochland, das ja fast durchweg mehr oder weniger von dem end. Kropfschaden befallen ist. Auf solche Aufenthalte reagieren nun nicht wenige Kinder mit leichten oder deutlichen Schilddrüsenschwellungen, die zumeist schon den Müttern auffallen, und die in der Folge meist spontan (was, nebenbei bemerkt, mit der infektiösen Theorie schlecht vereinbar sein dürfte) oder auf Jodgebrauch zurückgehen. Diese *„Sommerfrischkröpfe“* scheinen mir seit einer Reihe von Jahren besonders geeignete Objekte zur Prüfung gewisser Fragen aus der Kropfpathologie, und hierüber kann ich einige zwar nicht imposante, aber doch wohl beachtenswerte Daten bringen.

1. Von den 72 Fällen von Sommerfrischkropf, über die ausreichende Notizen vorliegen, scheide ich die in Pubertät stehenden Knaben und Mädchen aus. Es bleiben 65 Fälle übrig, wovon fast die Hälfte auf die Kleinkindheit entfällt. Unter diesen 65 Fällen befanden sich 28 Geschwister. Unter einer gleichen Zahl von wahllos zur Kontrolle herangezogenen Heimkehrern ohne Kropf zähle ich 8 Geschwister.

2. Über das Vorkommen von Kröpfen (überhaupt, besonders auch sporadischen) in der Blutsverwandtschaft befragt, gaben die Mütter jener 65 Sommerfrisch-Kropfkinder 1,8 mal *häufiger* eine bejahende Antwort als die Mütter der halsschlanken Heimkehrer.

3. Unter den 65 positiven Fällen befindet sich ein ♀♀ Zwillingspaar, zur Zeit der Untersuchung 4 Jahre alt. Die Reaktion der beiden sicher eineiigen Zwillinge (sie werden durch farbige Maschen unterschieden!) war nach Maß und Art (ziemlich tiefsitzende, vorwiegend rechtsseitige Struma) absolut dieselbe. Ein anderes Zwillingspaar kenne ich als ansässig im Endemiegebiet und kann von dessen Strumen dasselbe aussagen.

4. Neben den auf die end. Noxe deutlich reagierenden Kindern wurden mir von den Heimkehrern (wie auch von oberbayrischen Ansässigen) sehr oft wenig altersverschiedene Geschwister gezeigt, die jederzeit denselben Aufenthalt, dieselbe Nahrung genommen, dieselbe Lebensweise geführt, dieselbe Pflege genossen hatten, mit einem Worte — soweit dies überhaupt erreichbar ist — derselben Umwelt exponiert gewesen waren, die sich aber gegen das Kropfgift dauernd vollkommen refraktär erwiesen. Dies spricht nicht etwa *gegen*, sondern in gleicher Weise wie die voranstehenden Erfahrungen *für* ein im Spiele befindliches echt erbliches Moment[1]). „Was nicht aus der Umwelt stammt, stammt eben aus der Erbmasse; eine dritte Ursachengruppe gibt es einfach nicht.“ *(Lenz.)*

ad b) Die Abstufung des positiven Ausschlages nach quantitativer Richtung in gleichem endemischen Milieu läßt an das *Vorkommen wechselnder Grade von erblicher Disposition zur Kropfbildung denken,* desgleichen der Umstand, daß die Frequenz des end. Kropfes allem Anschein nach mit der Intensität des äußeren ortsgebundenen Schadens steigt und fällt[2]). Man

[1]) Über weitere Wahrnehmungen an den Sommerfrischkröpfen wird noch zu berichten sein.

[2]) Dieses Argument wäre nur dann minder verwertbar, wenn sich herausstellen würde, daß in Endemiezentren nicht allein der ektogene

gewinnt den Eindruck, daß der ektogene und der endogene Schaden, die das Übel im Verein hervorbringen, nach ihrem Ausmaße bei gleichem Ergebnis vikariieren. So wie es vorkommen dürfte, daß ein besonders intensiv wirkender äußerer Schaden trotz wenig ausgesprochener Krankheitsbereitschaft das Übel manifestiert, so dürfte es umgekehrt vorkommen, daß höchste Grade einer Anlage eines nur sehr geringen, ja eines gar nicht erkennbaren peristatischen Momentes zu ihrer Manifestation bedürfen. Belege hierfür werde ich unten nachtragen. In den letztvermeinten Fällen erscheint der Kropf nicht als endemisches, sondern als sporadisches Übel, und es wird der Gedanke wach, daß diese beiden Dinge *nicht unbedingt wesensverschieden* sein müssen. (Siehe auch oben unter a 2.)

Es ist mir freilich nicht bekannt, daß in der experimentellen Vererbungsforschung *abgestufte Idio-Dispositionen* (etwa bei *Polymerie* oder außerhalb dieser) nachgewiesen wären. Sicher aber gibt es als Mutanten idiodispositionelle Zustände, die auf bestimmte äußere Schäden oder auslösende Umweltsbedingungen zu *abgestuften pathologischen Ergebnissen,* nämlich Entwicklungsstörungen, führen. Hierher gehört z. B. (worauf mich Herr Professor *Lenz* hinzuweisen die Güte hatte) die von *Hoge* als „reduplicated" bezeichnete Mutation der Drosophila: Eine erbliche, rezessiv gehende Abartung bringt es mit sich, daß Stämme dieser Tiere *bei einwirkendem Kälteschaden* von gewissen Gabelungsstellen ab in verschiedenem Grade verdoppelte, ja auch mehrfach gegabelte und endlich vollständig überzählige Beine bekommen. Ähnlich steht es bei demselben Versuchsobjekt mit anderen rezessiven Mutationen („vestigial", „bent" nach *Morgan, Muller* usw.)

ad c) Den speziellen Erbgang der beim end. Kropfe wohl anzunehmenden idiotypischen Disposition festzulegen, scheint mir eine von Schwierigkeiten geradezu strotzende Aufgabe zu sein. Diese Schwierigkeiten liegen einmal darin, daß es sich eben nur um eine Disposition handelt, die nicht als solche, sondern nur an ihrer Manifestation erkennbar ist (die aber nicht etwa durch eine klinische Probe herbeigeführt werden

---

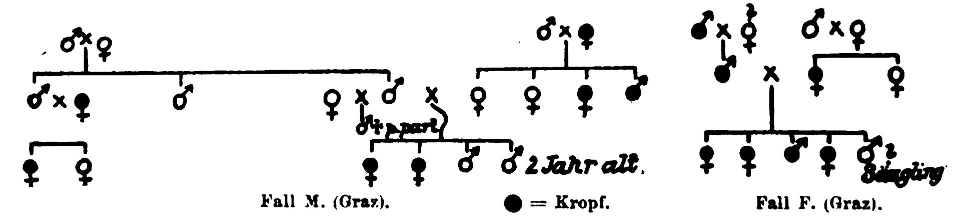
Schaden schwerer auf den Phänotypus wirkt, sondern auch die erbliche Disposition mehr Verbreitung gefunden hat (siehe hierüber unten). An Stelle der abgestuften Disposition käme auch eine abgestufte Beeinflussung der Manifestation durch andere Momente in Betracht, was im Grunde auf dasselbe hinauskäme, wenn letztere nicht etwa paratypischer Natur wären.

kann), und zudem eine altersgebundene, daß die klinische Feststellung mancher Kröpfe außerordentlich schwierig ist, daß andererseits in richtigen Kropfgegenden der Bestand der Struma dem Laien nicht auffällt, daher die Angaben über sein Vorkommen in der Aszendenz sicher oft im Stiche lassen; ferner darin, daß es sich um ein *sehr verbreitetes* Vorkommen handelt. Alle diese Momente liegen auch bei anderen Bereitschaften, z. B. bei der exsudativen Diathese vor, deren Erbgang ich vor einer Reihe von Jahren an ziemlich vielen ad hoc mit Sorgfalt gesammelten Stammbäumen vergeblich sicherzustellen bemüht war. Dazu kommt aber weiterhin, daß die Pubertätsstruma auch in Kropfgegenden sehr verbreitet ist und hier — weil klinisch mindestens nicht immer unterscheidbar, aber doch wohl etwas anders zu werten — als störendes Moment hereinspielt. Man wird, um Disposition und Manifestation möglichst in Deckung zu bringen, die Frage in Kropfzentren prüfen wollen; hier aber kann vielleicht der ektogene Schaden so massiv einwirken, daß ein Ausschlag auch ohne ausgesprochene erbliche Disposition erfolgt. Wenn an solchen Orten beispielsweise unter Schulkindern zirka 95 % betroffen sind, wie es nach *Wieland* in der Schweiz vorkommt, dann werden auch Stammbäume und werden die Geschwister- und Probanden-Methoden versagen.

Ich konnte nicht allzu viele für das Studium der Frage überhaupt geeignete Stammbäume in der Literatur antreffen; etwas reichhaltiger ist mein eigenes, vorwiegend aus steiermärkischen Bekannten- und Patientenkreisen stammendes Material. Sieht man sich die von *Schittenhelm-Weichardt* aus der Rothenburger, Kissinger und Passauer Gegend mitgeteilten Tafeln an, und macht man die Voraussetzung, daß die erbliche Anlage sich in diesen bayerischen Endemiezentren zu manifestieren *durchaus* Gelegenheit fand, dann trifft man unter den Fällen dieser Beobachter zwar überwiegend solche, die auf einfach dominanten, daneben aber auch solche, die auf einfach rezessiven Erbgang hinweisen; ja *Siemens* zitiert den Fall der Familie Rumpel aus Diebach als Musterbeispiel für letzteren Typus (wobei man freilich davon absehen müßte, daß die Großeltern der Probanden-Geschwisterschaft aus anderen, zum Teil aus endemiefreien Orten stammen). Einfach rezessiv scheint die Anlage zu laufen in folgenden zwei Fällen (S. 252) eigener Beobachtung, die solchem Einwand nicht unterliegen (kein Ortswechsel).

Aus äußeren Gründen sehe ich mich außerstande, meine

anderen Stammbäume hier alle abzudrucken, und kann davon auch füglich absehen, da daraus niemand klug wird: Neben Fällen, die einen dominanten Erbgang ausschließen, kommen solche vor, die sicher nicht rezessiv zu gehen scheinen — weder einfach noch geschlechtsgebunden usw. Da schon *Siemens* gezeigt hat, daß auch die *Rieboldsche* Regel (♀ dominant, ♂ rezessiv) beim end. Kropf sicher nicht gilt, könnte man an der Annahme, daß ein idiotypisches Moment überhaupt bei der Krankheitsentstehung entscheidend mitspreche, irre werden. Man wird sich aber dessen erinnern, daß bei ein und demselben Krankheitszustande anscheinend verschiedene Erbgänge vorkommen, daß es auch eine „unregelmäßige“ und „unvollständige“ Dominanz gibt, daß Polymerie und dergleichen Dinge in Betracht zu ziehen wären, was alles ein bestimmtes Urteil in dieser Richtung erschwert. Dazu kommen aber endlich möglicherweise noch zwei besonders bedeutsame Quellen von Störungen,



Fall M. (Graz). ● = Kropf. Fall F. (Graz).

nämlich einerseits das *Neuauftreten der fraglichen erblichen Idiovariation*, sei es „spontan“ oder unter dem Einfluß des endemischen Schadens im Laufe der durch die Stammbäume dargestellten Familiengeschichte, andererseits eine *Nachwirkung nichterblicher Variation auf die folgende Generation* im Sinne der „Paraphorie“. Hierüber ist im folgenden noch zu berichten.

ad d) Hinsichtlich des Ursprunges des vermeinten idiotypischen Momentes bestehen namentlich zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten, nämlich:

1. Das disponierende Moment entsteht (oder entstand) durch idiokinetische Wirkung der ortsgebundenen Noxe.

Es ist a priori wohl vorstellbar, daß der in Kropfgegenden wirksame, seinem Wesen nach noch nicht bekannte Schaden auf die Erbmasse derart einwirke, daß eine hereditäre Variation (Mutation) entsteht, die sich in der Deszendenz durch erhöhte Krankheitsbereitschaft in der Richtung Kropf bemerkbar macht bzw. im Einzelfall nach den Regeln der Vererbung bemerkbar machen *kann*. Diese an sich (phänotypisch) latente erhöhte Krankheitsbereitschaft würde dann durch eben dieselbe (oder

durch eine andere) Noxe zum end. (bzw. sporadischen) Kropfe manifestiert werden. Ich denke an ein solches Vorkommnis nicht nur in weit zurückliegenden, sondern auch in rezenten Generationen.

Gleich anderen sind mir Fälle bekannt geworden, die für einen solchen Hergang sprechen könnten. Ein vorübergehender Aufenthalt von Gliedern einer Generation in Endemiebezirken vermag anscheinend *Nachwirkungen* zu entfalten. Als Beispiele aus eigener Erfahrung bringe ich kurz folgende:

Fall G., Kaufmann der Eisenbranche, jung verheiratet — beide Familien kropffrei —, übersiedelt aus dem niederrheinischen in das steiermärkische Eisenindustriegebiet, gelangt hier zu Wohlstand und wird ansässig. Von 4 in Steiermark geborenen Kindern bekommt das jüngste Mädchen im Schulalter einen erheblichen Kropf; es heiratet zurück nach der rheinischen Heimat des Vaters, woselbst ihr in völlig kropffreier Gegend zwei Kinder geboren werden, die anläßlich ihres erstmaligen längeren Besuches bei den Großeltern im Alter von 3 und 4 Jahren an sehr auffälligem „Blähhals" (beim jüngeren Kinde mit deutlicher Atmungsbehinderung) erkranken. Der Vater dieser Kinder stammt aus dem Spessart und erinnert sich an kropfige Aszendenten dortselbst. Weiteres Schicksal unbekannt.

Fall L. Ein aus einer Schweizer Kropfgegend stammendes Großelternpaar (Frau, kropfig operiert) zeugte im Ausland gesunde Kinder. Von zwei Enkelkindern, Zwillingen, ist das Mädchen schon bei der Geburt Kropfträgerin (hörbare Atmung!) und steht deswegen dauernd in ärztlicher Behandlung; Operation wird erwogen. Der männliche Zwilling erkrankt noch im Spielalter an Kropf. Die *andere* Großmutter dieser Kinder ist gleichfalls wegen Kropfes operiert worden.

Fall E. Die Nachkommen eines aus Tiroler Kropfgegend stammenden Mannes zeigen sich teils in dessen Heimat, teils nach Übersiedelung, später auch auswärts, besonders in der weiblichen Linie mehrfach schwer mit Kropf behaftet.

Fall Sch. Ein Hochschuldozent, aus kropffreier Familie von der deutschen Wasserkante nach Graz übersiedelt, verheiratet sich dort mit einer strumösen Steiermärkerin, in deren Familie (3 Geschwister!) sonst aber erst von den Großeltern aufwärts Kropf nachzuweisen ist. Zwei in Graz geborene, gleich wie zwei später in verschiedenen deutschen Universitätsstädten geborene Kinder durchweg kropfig bzw. kropfbereit (Sommerfrischkröpfe!).

Daß die Heranziehung bloß einzelner Exempel Täuschungen durch Zufälle ermöglicht, gebe ich zu. Freilich hörte ich es auch geradezu als Regel ansprechen, daß sich die Kropfbereitschaft beim Verlassen einer Kropfgegend *in der ersten Filialgeneration* noch recht deutlich zeigt. Wenn dies weiterhin in vermindertem Maße und in rasch abnehmender Frequenz der Fall ist, dann beweist das angesichts der eintretenden Myxovariation nichts gegen erworbene Erbeigenschaft.

Der besagten Nachwirkung auf spätere Generationen läßt

sich vielleicht eine gewisse Karenzzeit in der Generationsfolge nach Einwanderung von Familien in Kropfgebiete gegenüberstellen. In Steiermark ist es ein den Ärzten geläufiges Vorkommnis, daß eingewanderte Eltern dortselbst durch Dezennien und dauernd kropffrei bleiben, daß aber einige ihrer Kinder und ein größerer Prozentsatz der Enkel an Kropf erkranken. Dasselbe berichtet auch *v. Kutschera* aus Obersteiermark. Vielleicht ist hier *E. Birchers* experimentelle Erfahrung einschlägig: Aus kropffreier Gegend in Endemiebezirke verpflanzte weiße Ratten erwiesen sich selbst gegen Kropfwassertränkung refraktär, erwarben aber bei Inzucht (also nicht durch Myxovariation mit Aargauer Tieren) in der Generationsfolge eine wachsende Kropfbereitschaft.

Gewiß nicht ohne Grund wird von fachmänniger Seite gegen eine allzu freigebige Annahme von Idiokinese bei Menschen Stellung genommen. Dies kann und soll aber gewiß nicht zur Folge haben, daß das Vorkommen gänzlich außer acht gelassen wird, wo die Umstände dafür zu sprechen scheinen. Nach *Baur* kann man zwar über die Häufigkeit von (spontanen!) Idiovariationen bestimmte Angaben nicht machen, da stets nur ein kleiner Teil dieser Vorkommnisse erkannt wird; die Idiovariationen seien aber viel häufiger, als man lange Zeit geglaubt hat, und es sei ohne weiteres anzunehmen, daß der Mensch in dieser Hinsicht keine Ausnahme macht. Auf dem Gebiete des end. Kropfes liegen die Bedingungen für eine Idiokinese vielleicht besonders günstig, nämlich dann, wenn es sich hier tatsächlich um die Wirkung aktinischer Schädigungen handelt (Becquerel-Strahlen oder dgl.). Wie es scheint, ist bisher an mehrzelligen tierischen Organismen *eine experimentelle Erzeugung von Idiovariationen ausschließlich durch Radium- und Röntgenbestrahlung* (*Morgan* bei Insekten, *O. Hertwig* bei Amphibien) gelungen. Auch bei der Idiokinese an somatischen Zellen (die möglicherweise dem Karzinom zugrunde liege), denkt *Lenz* in erster Linie an Strahlenwirkungen[1]).

[1]) „Durch die Wirkungen des Sonnenlichtes, speziell der ultravioletten Strahlen, entsteht sicher auch vielfach Elektronenstrahlung in der freien Natur, wenn auch natürlich nicht entfernt so konzentriert wie im Röntgenlaboratorium. Aber gelegentlich können auch in der freien Natur wohl fliegende Elektronen den Anstoß zu Änderungen der Erbmasse abgeben. Auch der Atomzerfall, welcher den Anlaß zu der Radiumstrahlung gibt, ist ja nicht nur auf die ausgesprochen radioaktiven Stoffe beschränkt, sondern er kommt in geringerem Grade auch bei anderen Stoffen vor." *Lenz* weist an dieser Stelle noch auf die sogenannten oligodynamischen

Fast alle Idiovariationen, deren Auftreten man beobachtet hat, verhielten sich rezessiv, und viele waren ihrem Wesen nach Krankheitsbereitschaften. In den auf S. 253 zitierten Fällen von Disposition zu Kropf durch endemische Einflüsse scheint gleichfalls rezessiver Erbgang vorzuliegen.

Unter solchen Umständen würde man vielleicht erwarten, daß das Übel frühestens erst in der 4. Generation, d. i. etwa 100 Jahre nach der Entstehung offenbar werde (*Lenz*, *Siemens*), sofern nicht in der Erbmasse des anderen Elters zufällig derselbe Defekt vorhanden ist. Bei einer etwaigen Idiokinese durch die endemische Kropfnoxe aber liegt die Sache anders als bei den von den Genannten ins Auge gefaßten Fällen. Hier (Kropf) wäre es wohl kein Zufall, wenn die Erbmassen beider Eltern dieselbe Abweichung aufweisen oder gleichzeitig erwerben würden, da doch beim Aufenthalte in einer Kropfgegend oder bei der Übersiedlung nach einer solchen beide Eltern zumeist wohl in ungefähr gleichem Maße exponiert sind. Je nachdem nur bei einem der beiden oder bei allen zweien heterogametische oder homogametische Keime entstehen, könnte sich die Anlage in der Deszendenz nach Termin und Häufigkeit sehr verschieden verhalten. Es könnten alle Deszendenten durch Jahrzehnte von der Anlage frei bleiben oder im anderen Grenzfalle schon alle Kinder sie aufweisen.

Es kommt hier vielleicht auch in Betracht, daß nach *Baur* manche Rassen eine besondere Neigung zum Auftreten von Idiovariationen haben.

Ein in Kropfdistrikte einwanderndes Individuum kann nicht allein kropfbereite Nachkommen erzeugen, sondern auch selbst Kropfträger werden. Daß regulär im wesentlichen idiotypisch bedingte Krankheitszustände gelegentlich auch rein paratypisch auftreten, wäre nichts Neues.

2. Das disponierende Moment entsteht (oder entstand) ohne Beziehung auf die ortsgebundene Noxe.

Ohne Zweifel kommt die anlagemäßige Bereitschaft zum end. Kropf nicht nur in Gebirgsgegenden, sondern auch im flachen Lande vor — gelegentlich anscheinend sogar recht verbreitet. Dies lehrt zum Beispiel die schon zitierte sogenannte

---

Wirkungen von Metallen hin und erwähnt in diesem Zusammenhange auch den Kropf. *Siemens* verweist auf die Miterkrankung von *Tieren* an end. Kropf und meint: „Will man den Kropf für eine genotypisch bedingte Eigenschaft halten, so müßte man also zum mindesten die Annahme machen, daß die Endemiegegenden einen idiokinetischen Faktor enthalten, der bei den verschiedensten Lebewesen in gleicher Weise die erbliche Anlage zum Kropf hervorruft. Durch solche Annahme eines geographisch streng begrenzten idiokinetischen Faktors von so eigenartiger Wirkung würde aber das Problem der Ätiologie des Kropfes nur immer dunkler."

Silberberger „Epidemie"; dort widerstanden, wenn der gewissenhafte Beobachter nicht getäuscht wurde, nur 20 % der jungen polnischen Flachlandrekruten dem am Fuße des schlesischen Eulengebirges nach *Hancke* unter ausnahmsweisen Witterungsbedingungen besonders wirksamen Ortschaden. Solche Vorkommnisse sind aber doch wohl Seltenheiten.

Die endemischen Sommerfrischkröpfe (siehe oben) gaben mir Anlaß, die *Frequenz der Kropfbereitschaft bei deutschen Flachland- und bei süddeutschen Berglandkindern zu vergleichen.* Überwiegend waren es Berliner Kinder einerseits und Münchner anderseits. Unter den 65 positiven Fällen (s. S. 249) war das Zahlenverhältnis Nord:Süd=1:8, unter den negativen Fällen (Rückkehr aus dem Kropforte ohne Schilddrüsenvergrößerung) 1:5½, d. h. die süddeutschen Kinder zeigten sich erheblich öfter kropfbereit, und ich füge hinzu, daß sie es besonders dann waren, wenn es hieß, „die Familie stamme aus dem Allgäu", usw. Solches legt den Gedanken nahe, daß etwa alle idiotypische Kropfbereitschaft letzten Endes auf endemische Schäden zurückgeht, die vielfach schon in weit zurückliegenden und in der Regel gar nicht mehr zu überblickenden Generationen vor Jahrhunderten und mehr keimangreifende Wirkung ausgeübt haben[1]). In diesem Falle wäre eine fortschreitende Zunahme der Kropfbereitschaft, also eine *Degeneration* im strengsten Sinne des Wortes, um so mehr zu befürchten, als hier ja angesichts der Latenz der Anlage und der relativ geringen Lebensgefährdung, sowie sozialen Schädigung der meisten Kropfträger Selektion nur wenig entgegenwirkt.

Die im vorstehenden erwähnten Tatsachen wären vielleicht auch, ja zum Teil zwangloser als mit der Annahme einer rezenten Idiokinese, vereinbar mit jener einer sogenannten *Paraphorie*, d. h. einer Nachwirkung nichterblicher Keimbeeinflussung auf die folgende Generation. Nur der Umstand, daß über solches Vorkommnis beim Menschen meines Wissens bisher nichts Sicheres bekannt geworden ist, ließ die Annahme ursprünglich in den Hintergrund treten. Man spricht heute davon, das solche Übertragung durch eine paratypische Veränderung der Keimzellen außerhalb ihrer Erbsubstanz (also im Zytoplasma), und zwar insbesondere der an Masse beim Menschen

---

[1]) Nach *H. Birchers* Karte haust der endemische Schaden an vielen über ganz Europa verstreuten Orten, so daß die natürliche Fluktuation der Bevölkerung in langen Zeitabschnitten sehr wohl eine ziemlich diffuse Verbreitung seines latenten Effektes herbeiführen könnte.

millionenfach überwiegenden *weiblichen* Keimzellen, zustande komme. Diskussionsbemerkungen, sowie persönliche Mitteilungen des Herrn Kollegen *F. Lenz* verdanke ich den Hinweis, daß für solches Vorkommnis, in vorliegendem Falle der endemischen Schäden gegenüber der Idiokinese, namentlich eine gewisse Spezifität und Konstanz der anscheinend generationsweise summierten Wirkung, dann ein allfälliges Überwiegen des mütterlichen Einflusses gegenüber dem väterlichen sprechen würde. Darauf wird beim Kretinismus noch ausführlicher zurückzukommen sein.

Einschlägig, freilich wenig präzise gefaßt, ist vielleicht eine Äußerung *Répins*; er meint in bezug auf den end. kropfig gewordenen mütterlichen Organismus, der Kinder zeugt: „il leur transmettra son tempérament déjà altéré, sa force de résistance déjà amoindrie et, si ces enfants restent soumis à l'influence goitrigène, ils éprouveront, dès le premier âge, des troubles trophiques beaucoup plus profonds . . .“

Endogener Faktor beim Kretinismus.

Ist der Kretinismus ein angeborener Zustand oder nicht?

Bekanntlich birgt das Urteil der besten Sachkenner in diesem Punkte schroffe Widersprüche, die sich nur lösen, wenn man die Annahme macht, daß das Übel pränatal und auch noch für beschränkte Zeit postnatal in einer wenig sinnfälligen und charakteristischen oder in einer richtig verdeckten bzw. latenten Form vorliegen kann. Eine auf den Anblick des Kindes gestützte Diagnose des Leidens ist manchmal schon bei der Geburt [*von Wagner, Feer, Wieland, von Kutschera*[1])], meist erst später zu stellen. Daß das typische *Vollbild* der Krankheit beim Neugeborenen nicht vorliegen kann, versteht sich von selbst, da doch die Semiogenese auf dem Gebiete von Geist, Wesen, Sprache, Sinnesfunktionen, Gebärden, Gang, Haltung usw. eine vorgeschrittene Entwicklung voraussetzt. Andere Zeichen können nach älteren und neueren Beobachtern zwar schon in der Neugeburtsperiode vorliegen, müssen aber gesucht werden — so die Ossifikationsstörungen (*Wegelin* u. a.)

---

[1]) Dieser Autor hat in Tirol zwei prägnante Fälle von sichtlich angeborenem Kretinismus gesehen — was anscheinend nicht ohne Einfluß auf seine ursprüngliche Auffassung des Leidens als eines postnatal durch Ansteckung erworbenen war. Die anamnestische Angabe der Mütter über konnatale Zeichen des Kretinismus bei Kindern wird oft durch begreifliche Empfindungen beeinflußt. Die Mütter wehren sich gegen den Gedanken, einen Kretin geboren zu haben, weil sie dies gewissermaßen als Schande oder als Vorwurf empfinden. *Taussig* hat sicher recht, wenn er diesem Momente Beachtung schenkt.

im histologischen und im Röntgenbilde, dann die Stoffwechselveränderungen, deren frühzeitiger Bestand und hohe diagnostische Bedeutung in den ersten Lebensmonaten jüngst von *Talbot, Sollgruber* und *Hendry* betont wurde. Sehr lange läßt ja die Entwicklung des unverkennbaren Krankheitsbildes nicht auf sich warten. *v. Kutschera* kennt *einen einzigen unter 1200 Fällen,* in dem die vulgären kretinischen Zeichen später als in den ersten Lebensmonaten, höchstens Jahren, zutage getreten sind, nämlich erst im zweiten bis vierten Schuljahre. Nach *Hirsch, Flinker, Taussig* und anderen macht sich das Leiden wohl niemals erst nach dem vierten Lebensjahre bemerklich.

Aber selbst wenn sich künftig herausstellen sollte, daß auch eine eingehende, ad hoc und sachkundig vorgenommene Untersuchung eines später zum Kretinen gewordenen Individuums in der Neugeburtsperiode nichts Belastendes ergibt, könnte man darin keinen Beweis gegen den schon intrauterinen Bestand der grundlegenden Störung erblicken — so wenig wie man aus dem Fehlen charakteristischer myxödematöser Zeichen schließen kann, die Thyreoaplasie sei ein nach der Geburt erworbener Zustand. Daß die Folgen von sicher pränatalen Schäden, daß in die embryonale Zeit zurückreichende Entwicklungsstörungen in der Neugeburtsperiode und darüber hinaus auch dem Kundigsten völlig verborgen bleiben können, lehrt das Beispiel gewisser zerebraler Bewegungsstörungen, ferner jenes des Mongoloids, das gleich dem Kretinismus eine schwere multiple körperliche und geistige Abartung darstellt. Man gewinnt den Eindruck, daß im fötalen Leben besondere Kompensationen möglich sind, und geht wohl nicht irre, wenn man dies der Symbiose mit dem mütterlichen Organismus zuschreibt; man spricht dann [vielleicht nicht ganz zutreffend[1]] von *protektiven Leistungen des mütterlichen Organismus.* Es ist eine mehr sprachliche als begriffliche Angelegenheit, ob man den end. Kretinismus als solchen oder nur seine Grundlagen für konnatal anspricht, ob man den Sätzen von *Fodéré,* von *Taussig,* usw. „on devient goîtreux et l'on nait crétin“, „der Kretin wird als solcher geboren“, zustimmt oder nicht. In jedem Falle kann der end. Kretinismus nur dann entstehen, wenn die ihn erzeugenden Schäden bereits in den frühesten Stadien der Ontogenese einzuwirken Gelegen-

---

[1]) **Siehe Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. Bd. I. S. 33. Nur vor dem Ausbruch, nicht vor der Entstehung der kretinischen Störung vermag die Mutter (wenigstens die nicht-kretinische) die Frucht zu schützen (siehe unten S. 265).**

heit hatten. Auf das biogenetische Grundgesetz anspielend, meint *Hotz* in seinem Referat über *Finkbeiners* Buch, daß der dort beim Kretinismus angenommene atavistische Rückschlag auf den Neandertal-Typ sehr wohl auch durch germinale oder frühzeitige embryonale (und in der Kindheit fortwirkende) Störung entstanden sein könne, die ein Stehenbleiben auf einer ontogenetisch und damit auch phylogenetisch tieferen Stufe zur Folge hat.

Beim end. Kretinismus[1]) ist die

Erblichkeitsfrage

schon vor langer Zeit aufgeworfen worden. Nach *Saint Lager* und *Scholz,* in deren Monographien man viele Einzelheiten hierüber findet, hat zum Beispiel *Fodéré* 1792 den Kretinismus als eine Erbkrankheit bezeichnet, was von *Iphofen* 1817 lebhaft bestritten wurde. Halten wir uns an die neueren Autoren, so finden wir auch hier ganz divergente Ansichten. Daß das Übel *in Familien gehäuft vorkommt,* wird namentlich von *Kutschera* dargetan, der beispielsweise unter 1466 steiermärkischen Kretinen (Kindern) 611 oder 41,7 %, unter 426 Tiroler Kretinen 232 d. s. über 50 %, Geschwister zählte und dazu bemerkte: „Natürlich habe ich zuerst an Heredität gedacht; diese läßt aber bei genauer Untersuchung gänzlich im Stiche, weil die Eltern der Kretinen gewöhnlich normal sind, nur die Mutter in der Regel einen Kropf hat, von dem man aber meist hört, daß er erst während der Schwangerschaft oder im Wochenbette entstanden ist. Ganz ausschließen läßt sich die Heredität[2]) aber durch die zahlreichen von mir und anderen beobachteten Fälle, in welchen sich die Kinder kretinischer Mütter vollkommen normal entwickelt haben.“ Dieser Schluß, der sich nach dem heutigen Wissen über Vererbung bestimmt nicht mehr aufrechterhalten läßt, war es anscheinend, der den Autor in das Fahrwasser der Kontagionslehre getrieben hat; seine umfassenden und wertvollen Erhebungen stehen unter dem Zeichen der letzteren. Nicht allein die Kontagionslehre, die ja allzeit Anhänger fand, sondern auch der Hinweis auf enge ortsgebundene Schäden anderer Art nehmen beim Kretinismus der familiären Häufung an sich jegliche Beweiskraft in Richtung Erblichkeit, so daß wir es uns füglich ersparen können, an obigem Exempel die beobachtete Geschwister-

---

[1]) Gemeint ist dieser hier stets im weiteren Sinne des Wortes, also die gesamten Erscheinungsformen der end. kretinischen Entartung umfassend.

[2]) Später (1911) will der Autor der Heredität einen gewissen, wenn auch „untergeordneten“ Einfluß beimessen. (L. zit. S. 155, 157 und 195.)

zahl mit der nach reiner Wahrscheinlichkeit berechneten in Vergleich zu setzen, wie es anderenfalls wohl geschehen müßte. Auf weitere Daten *von Kutscheras*, die drastisch für Familiarität sprechen, wird noch zurückgekommen werden. Daß es bestimmt nichts gegen die Erblichkeit des endokrinen Kretinismus beweisen würde, wenn seine Familiarität „keine besonders ausgesprochene" wäre, wie *E. Bircher* findet, sei nebenbei bemerkt.

Wie steht es nun mit anderen Kriterien der Erblichkeit eines Zustandes überhaupt? Die Auswahl ist nicht groß, besonders dann nicht, wenn neben dem fraglichen Erbmoment sicher andere Momente im Spiele sind, wenn es sich also bestenfalls um einen bloß idiodispositionellen Zustand und noch dazu um einen an manchen Orten recht häufigen handelt. Wir stoßen hier also im Prinzip auf dieselben Schwierigkeiten wie beim Kropf (s. oben).

Hinweise auf Erbmomente gewinnt man häufig aus der Pathologie der Zwillinge. Fälle von Kretinismus bei wahrscheinlich oder sicher eineiigen Zwillingen habe ich selbst nicht gesehen. In der Literatur fand ich deren drei.[1]) Jedesmal waren beide Kinder betroffen, und zwar annähernd oder ganz gleichmäßig. „Das hervorstechendste Symptom bei diesen kretinischen Zwillingen ist die Gleichartigkeit der kretinischen Symptome, die sich auch auf den Grad derselben erstreckt," (*Taussig.*) Zwei weitere Fälle (*Cerletti* und *Perusini*, Familie C. aus Villatico und *Flinker*) betreffen zweieiige Kinder. Die Verschiedenheit der *Flinker*schen Zwillinge (♂ Kretin, ♀ Kropf) spricht natürlich *in gleichem Maße* wie die Ähnlichkeit der eineiigen in den obigen Fällen für das idiotypische Moment, das *Flinker* selbst zwar zu erwägen, aber doch zugunsten paratypischer Einflüsse zurückzustellen scheint. Die Bezeichnung „Keimvergiftung" ermangelt nach heutigen Begriffen der Präzision.

Aus dem *Verhalten von Stiefgeschwistern* haben *Erlenmeyer* und *Eulenburg* (zit. nach *v. Kutschera*) auf ein vorwiegendes Erbmoment bei Kretinismus geschlossen.

---

[1]) a) *Taussig* S. 74. Milka und Spasoja aus Koprivna (Bosnien), 26 Jahre alt, 153 bzw. 150 cm lang, taubstumm, Idioten.

b) *Taussig* S. 87. Heinrich und Friedrich Sch. aus Tratten (Steiermark). Beide haben Kropf, haben erst mit 4 Jahren sprechen und gehen gelernt, die Sprache ist undeutlich. Friedrich ist etwas besser.

c) *Hanhart*, zit. von *Siemens*, Zwillingspathologie, S. 72.

Das meistgeeignete Kriterium zur Feststellung des erblichen Momentes beim end. Kretinismus erscheint mir der Nachweis gehäufter Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern der Kretinen. „Die idiotypische Bedingtheit" (oder Mitbedingtheit, wie ich hinzufügen möchte) „eines Leidens muß als bewiesen gelten, sobald eine Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft statistisch sichergestellt ist." (*Siemens.*) Daß solche Häufung in den Zentren des Kretinismus sehr ausgesprochen vorliegt, zählt zu den ganz wenigen Thesen auf diesem Gebiete, die kaum jemals bestritten wurden. Man findet sie von *Roesch* (1844), *Baillarger* (1851 ff.) und *Voetsch* (1866) an bis auf *von Kutschera. Taussig, Finkbeiner* (1923). *In welcher Weise* die Verwandtenehe mit dem Kretinismus zusammenhängt, darüber liest man Verschiedenes, und manches davon ist mit dem heutigen Stande des Wissens über Vererbung im allgemeinen nicht recht vereinbar. *Hier* kommt es uns zunächst lediglich auf den Tatbestand an.

Der Zusammenhang zwischen Konsanguinität und Kretinismus wird besonders gestützt durch den gleichfalls seit vielen Jahrzehnten anscheinend ohne Widerspruch von allen Seiten betonten Einfluß gesteigerten (oder verminderten) Verkehres und damit verminderter (bzw. vermehrter) Inzucht auf die Schwere der Endemie, der von den bereits genannten Autoren mit eindrucksvollen Beispielen und Gegenbeispielen belegt wird.

v. Kutschera berichtet über den starken *Rückgang* des Kretinismus in allen Orten des früher so schwer befallenen Paltentales (Steiermark) nach Eröffnung der Bahn und über ebensolche *Zunahme* in steiermärkischen Orten (Stadl a. M., St. Stefan ob Leoben), in denen vormals blühende Eisenindustrien aufgelassen und so der Kontakt der Ansässigen mit der Außenwelt vermindert wurde.

Wenn als Begleiterscheinung von Zu- und Abnahme des Verkehres der Pauperismus zurückging oder auftrat, kann es natürlich den Anschein erwecken, daß dieser an sich das ausschlaggebende Moment sei. Dies dürfte aber nicht zutreffen. Der Einfluß von Änderungen des Verkehres auf den Kretinismus tritt durchaus nicht so prompt ein, wie es in diesem Falle zu erwarten wäre. In den angeführten Beispielen liegen etliche Dezennien und Generationen zwischen Ursache und Wirkung; letztere hinkte dem Wohlstandsfaktor erheblich nach, wie es vom anderen Standpunkte aus zu erwarten ist.

Einschlägig sind auch die erstmalig von *Roesch* erwähnten und von *Taussig* bestätigten „konfessionellen Kretinoasen", vielleicht auch die reziproken Beziehungen zwischen Kretinenhäufigkeit und Einwohnerzahl, auf die namentlich *Finkbeiner* in einer besonderen Statistik hinweist, und mit der das Freisein der Großstädte von Kretinismus zusammenhängen dürfte (das sich, nebenbei bemerkt, schlecht mit der Kontagionslehre ver-

trägt). Auch der so unzweifelhafte und erhebliche Rückgang des end. Kretinismus im ganzen wird mit der zunehmenden Vermischungsgelegenheit zusammenhängen.

Als „marinen Kretinismus" (oder eigentlich Pseudokretinismus) lehrt uns *von Wagner* eine hochinteressante familiäre endokrine Abartung unter der Einwohnerschaft der Quarnerischen Inseln kennen, auf denen eine exzessive Inzucht zu herrschen scheint, da unter sieben (katholischen) Ehen durchschnittlich sechs mit Dispens wegen Verwandtschaft geschlossen werden müssen!

Was den echten Kretinismus anlangt, so war mir von jeher eindrucksvoll der Besuch von Friedhöfen in kretinenreichen Gebirgsdörfern der Steiermark und des Ötztales, wo eine erstaunlich beschränkte Zahl von Familiennamen auf allen Kreuzschildern immer wiederkehrt. *Cerletti* und *Perusini* stellen fest, daß die Eltern der von Kretinismus betroffenen Geschwister in 5 von ihren 25 Fällen Geschwisterkinder 1.—4. Grades waren, fügt aber hinzu, daß weitere Grade von Blutsverwandtschaft wahrscheinlich noch öfter vorkamen, ja, daß in den fraglichen oberitalienischen Gebirgsdörfern, klassischen Zentren von endemischem Kretinismus, die „quasi isolatti dal resto del consorcio umano" sind, alle Einwohner untereinander mehr oder weniger Verwandtschaft aufweisen. Hiernach wäre, da in 18 von 25 Fällen beide Eltern aus demselben Dorfe stammen, die Blutsverwandtschaft nicht allein in 20 sicher erwiesenen, sondern *noch in weiteren 50% der Fälle* anzunehmen.

Erwünscht schien ja immerhin noch eine Kontrolle in gewisser Richtung.

Ich war daher jüngst bemüht, zu erfragen, wie häufig die Blutsverwandtschaft von *Eltern kretinischer Kinder einerseits* und solcher *nichtkretinischer anderseits in ein und derselben Endemiegegend* (äußeres Ötztal) ist. Leider konnte ich nur in 8 Fällen der ersteren Kategorie etwas erkunden, denen 18 Kontrollfälle an die Seite zu stellen sind. Vetternehen ersten und zweiten Grades waren gar nicht vertreten, wohl aber mehrfach Verwandtenehen vom vierten bis zum achten Grade. Von den 8 kretinischen Kindern hatten 3, von 18 nichtkretinischen hatten 2 blutsverwandte Eltern. Die Häufigkeit des Vorkommnisses ist somit auch in der letzteren Gruppe viel größer als im allgemeinen Durchschnitte (deutscher Großstädte!), *im ersteren Falle ist sie aber noch etwa 3½mal größer.* Ein stärkerer Ausschlag war angesichts der relativen Häufigkeit des Übels im

Ötztal und der von *Lenz* aufgedeckten Abhängigkeit der beiden Werte voneinander nicht zu erwarten.

Ich hoffe diese Erhebungen fortführen und so einen *einwandfreien* Nachweis des Erbmomentes beim endemischen Kretinismus führen zu können. Die Kleinheit des Materials mahnt noch zu einer gewissen Vorsicht, doch möchte ich heute schon sagen: der endemische Kretinismus ist wahrscheinlich nicht allein konnatal, sondern auch idiotypisch (mit)bedingt.

Studiert man an Hand der eindrucksvollen Schilderungen älterer sowie neuerer Beobachter Kretinen-Familiengeschichten, und nimmt man hierbei wahr, wie oft in die Generationsfolge der Kropf einbricht, gefolgt von den verschiedensten Formen der kretinischen Entartung, und wie alle diese Glieder des endemischen Übels teils gepaart, teils in vielgestaltiger Verwerfung die Nachkommenschaft befallen, so wird man zu der Annahme gelangen, daß der idiotypische Faktor von Kropf und Kretinismus entweder identisch ist, oder daß doch enge Beziehungen hinsichtlich Ursprunges und Entstehung der beiden Anlagen bestehen. *Wenn ersteres zutrifft*, dann liegt hier ein Beispiel von *Heterophänie* im engeren Sinne des Wortes vor; d. h. es handelt sich um den Fall, daß eine Erbanlage unter wechselnden Bedingungen verschiedenerlei Krankheitsbilder vermitteln kann (natürlich ohne selbst variabel zu sein!). Diese Bedingungen könnten sowohl in den rein äußeren, in den manifestierenden, den Entfaltungsmomenten oder aber in inneren Umständen gelegen sein, nämlich in dem gleichzeitigen Bestande von anderen auf den Phänotypus Einfluß nehmenden Erbanlagen.

In dem anderen Falle, nämlich bei Verschiedenheit der beiden Anlagen, also „*Hetero-Idie*", würde man sich vorstellen dürfen, daß die Erbanlage für Struma und jene für Kretinismus gemeinsam entstehen können und vereint, doch nicht zwangsläufig gebunden in der Keimbahn weiterlaufen. Bekanntlich gibt es nicht nur viele Fälle von end. Struma ohne Kretinismus, sondern auch einzelne Fälle von Kretinismus ohne Struma oder wenigstens ohne äußerlich erkennbare Schilddrüsenveränderung. Verhält sich die Sache so, dann ist eine wesentliche Verschiedenheit der Frequenz beider Anlagen anzunehmen, und das verstünde sich leicht; denn im Gegensatze zur Kropfbereitschaft müßte jene zum Kretinismus dort, wo die Manifestationsgelegenheit geboten ist, einer starken Selektion durch die Ehe- und Zeugungsunfähigkeit der Betroffenen unterliegen. Durch die Ortsgebundenheit der Vollkretinen bliebe

auch der idiotypische Faktor des Kretinismus mehr auf seinen Entstehungsort beschränkt als jener des Kropfes (Seltenheit des sporadischen Kretinismus!); infolgedessen müßte Rassenmischung dem Kretinismus weit ausgesprochener entgegenwirken als dem Kropfe — was alles zutrifft. Daß gewisse erbliche Krankheitsbereitschaften in sehr auffallender Weise zur Kuppelung mit gewissen anderen neigen, ist dem Kinderarzte von den kombinierten großen Diathesen her bekannt, beispielsweise von der neurolymphatischen.

Auf der Basis der ersteren von obigen Annahmen, nämlich der Heterophänie, gelangt man vielleicht zu einer geschlosseneren Erklärung der auf dem Gebiete vorliegenden Tatsachen.

Eigene und fremde Beobachtungen aus Bosnien, Steiermark, Tirol, Italien usw. zusammenfassend, stellte *Taussig* fest, daß von 282 darauf untersuchten Müttern kretinischer Kinder 270, das sind 95,7%, mit deutlich erkennbarem Kropfe behaftet waren. Er stützt darauf seine These: „Ohne Kropf der Mutter gibt es keinen Kretinismus", womit er nur noch etwas schärfer formuliert, was schon manche vor ihm auch gemeint haben, namentlich solche, die gleich *Taussig* den Zusammenhang so deuteten, daß belebte oder andere „Kropfgifte" von der Mutter auf die Frucht übergehen und bei der letzteren kretinogen wirken.

Nicht alle Beobachter kommen in diesem Belange zu so hohen Zahlen wie *Taussig*. Beispielsweise ist in der Monographie von *Scholz*, die *Taussig* entgangen zu sein scheint, relativ selten von mütterlichem Kropfe bei Kretinen die Rede. Ich möchte aber darauf keinen Widerspruch gegen *Taussig* stützen, da *Scholz* anscheinend meist auf Information durch Laien angewiesen war, und weil in Steiermark der Kropf vielfach nicht für eine auffallende oder irgend bemerkenswerte körperliche Eigenart erachtet wird. *Cerletti* und *Perusini* berichten (Nr. 24 und 25) allerdings von folgendem Vorkommen: Zwei Mütter sowie deren Eltern und Geschwister waren und blieben frei von Kropf und Kretinismus; die Väter waren kropfig und minderwertig, von den Kindern sieben teils kretinös, teils idiotisch, teils myxödematös und kropfig.

Die Häufigkeit des Kropfes in Endemiegebieten überhaupt mahnt aber meines Erachtens noch zu einer gewissen Vorsicht in diesem Punkte. Denn sollte sich herausstellen, daß in den Kreisen, auf die sich *Taussigs* Daten beziehen, nur etwa 5% der erwachsenen Frauenspersonen überhaupt von Kropf frei bleiben, dann wäre ein Kausalnexus zwischen Kropf und Kretinismus selbst durch die *Taussig*sche Ziffer nicht gestützt. Wie weit in solcher Skepsis *Finkbeiner* gegangen ist, wurde oben schon erwähnt (siehe Seite 240). Ich hielt es daher für nötig,

eine *Gegenprobe* zu machen, nämlich zu erheben, wie sich die Kropffrequenz in einem Endemiebezirke bei Müttern kretinischer und bei Müttern nichtkretinischer Kinder gestaltet. Im Silzer Bezirke (Unterinntal) konnte ich über Mütter von 23 wahrscheinlich, 18 sicher kretinischen Kindern durch persönliche Untersuchung oder in sonst zuverlässiger Weise Feststellungen machen; sie hatten ausnahmslos einen erheblichen Dauerkropf (nicht etwa bloß eine Schilddrüsenschwellung während der Gravidität). Diesen 100% an Kropfträgern stehen bei den Müttern von durchweg nichtkretinischen Kindern aus der nächsten Nachbarschaft der Betroffenen nur 48% gegenüber. Hiernach scheint es mir sicher, daß nicht allein zwischen Kretinismus und Kropf intrapersonell (siehe oben Seite 242), ***sondern auch zwischen Kretinismus der Kinder und Kropf der Mütter ausgesprochene Syntropie*** (Korrelation) ***besteht.***

Erst nachträglich (Korrektur!) finde ich, daß *Flinker* diese Korrelation bereits 1918 mit aller Schärfe betont und auch zahlenmäßig belegt hat. Aus diesen Zahlen geht überdies in durchaus überzeugender Weise hervor, daß der mütterliche Kropfeinfluß stärker ist als der väterliche — sei es, weil die Eizelle massiger ist als die Samenzelle (siehe unten bei Paraphorie S. 271), sei es, weil der mütterliche Organismus auf das Embryonalleben Einfluß nimmt.

Dieses Ergebnis läßt nun aber auch andere Deutungen zu, als sie von *Taussig* und von anderen Vertretern der Lehre, es handle sich um ein die Plazenta passierendes belebtes oder nichtbelebtes Virus, bisher ins Auge gefaßt wurden. Anknüpfend an die Kompensationslehre des Kropfes (s. S. 234 u. 235), möchte ich folgende Möglichkeit zur Diskussion stellen: Der ektogene endemische Schaden erreicht nachweislich die Frucht im Mutterleibe, was nebenbei bemerkt am leichtesten und ohne alle Hilfshypothesen [1]) verständlich wird, wenn es sich um einen aktinischen Schaden von der vermeinten hohen Durchdringungsfähigkeit handelt. Dieser Schaden droht bei bestehender Anlage eine Störung im Zelleben hervorzurufen, sei es eine mehr gleichmäßig verbreitete oder vorwiegend oder ausschließlich auf gewisse disponierte Gewebsbezirke, Systeme, Organe beschränkte, vielleicht etwa eine sogenannte „Retardation des Stoffwechsels" oder dergleichen. Dieser Störung zu begegnen, wird in jeder Entwicklungsphase eine Leistung der Schilddrüse (vielleicht auch anderer endokriner Organe) in Anspruch genommen, bei Bedrohung der Frucht zunächst eine Leistung der *mütterlichen* Schilddrüse (evtl. anderer inkretorischer Drüsen). Verfügen diese Organe über ausreichende Reserven, dann kann ein Ausgleich eintreten und der ektogene Schaden ohne Folgen für die Frucht im Mutterleibe bleiben. Sind die mütterlichen Organe aber der durch

[1]) Die Gifthypothese setzt eine Erkrankung oder mindestens eine Funktionsstörung der Plazenta voraus.

die Versorgung der Frucht überhaupt und durch die Versorgung einer stärker bedürftigen Frucht im besonderen, geforderten Mehrleistung nicht gewachsen, was bei Überlastung und Erkrankung (end. Kropf der Mutter) leicht als vorkommend angenommen werden kann, dann bleibt der Schaden wenigstens teilweise unausgeglichen und diese schon die frühesten Stadien der Ontogenese treffende Dekompensation führt weiterhin zu Entwicklungsstörungen charakteristischer Art, die teils im intrauterinen Leben (gehäufter Fruchttod nach *Taussig*!), teils und vorwiegend im extrauterinen Leben durch die verschiedenen Erscheinungsformen der end. kretinischen Entartung erkenntlich werden. Die Irreversibilität der meisten so gesetzten Entwicklungsstörungen spricht dafür, daß es sich hier vielfach um Angriffe auf das Idioplasma der Körperzellen handelt, und so um Schäden, die sich von den ursprünglich betroffenen Elementarteilen des Somas auf alle nachfolgenden Zellgenerationen forterben.

Die besonderen Bedingungen für die Entstehung des end. Kretinismus wären hiernach folgende:

1. der idiotypische oder paraphorierte Bereitschaftsfaktor,
2. die Einwirkung des ortsgebundenen ektogenen Schadens *in den frühesten Stadien der Entwicklung*,
3. die Unfähigkeit des [seinerseits betroffenen [1])] mütterlichen Organismus, in ausreichendem Maße ausgleichend einzugreifen.

Die für die Heterophänie zwischen Kropf und Kretinismus maßgebenden Umstände wären dann die beiden letztgenannten: findet das gemeinsame Keimesvariationsmoment Entfaltungsbedingungen *solcher* Art, dann entsteht auf seinem Boden die kretinische Degeneration.

Ähnliche Auffassung ist im Schrifttum wohl schon mehrfach, wenn auch in wenig scharfer Fassung, vertreten, so bei *v. Wagner*: Kropf der Erzeuger „kann die Bedeutung einer Keimschädigung erlangen, so daß die Kinder Kropfiger schon mit einer geschwächten, weniger widerstandsfähigen Schilddrüse geboren werden“, oder bei *Répin* (siehe Zitat Seite 257), ferner bei *Bircher* sen., *Ewald* und *v. Kutschera* (hier freilich mit der infektiösen Theorie verknüpft), bei *Hedinger* usw.

Nebenbei bemerke ich hier folgendes: Meiner Vermutung nach liegt nicht allein in der disponierenden Grundlage, sondern auch im unmittelbar auslösenden Moment zwischen dem end. und dem sporad. Kropf (gewisse Formen) Gemeinschaft vor. Dieses Moment denke ich mir als eine mehr minder verbreitete „Stoffwechselstörung“, deren Ursachen freilich auseinandergehen; während beim end. Kropf der endemische, vielleicht aktinische, beim Kropf der Tuberkulösen und anderer Kranker ein toxischer Schaden direkt hemmend auf (gewisse) Stoffwechselleistungen wirken, entsteht bei vermehrten (eventuell endokrin vermittelten) Wachstums- und Leistungsreizen (Pubertät, Proteroplasie — daher der *Stadt*kropf! —, Gravidität, neuropathische Hyperagilität usw.) eine gewissermaßen relative Insuffizienz des Stoffwechsels. In allen Fällen kommt für Zwecke des Ausgleiches der Störung ein Mehrbedarf an „stoffwechselanregenden“ Hormonen zustande, wie solche

---

[1]) Daß sich ausnahmsweise Abweichungen von der *Taussig*schen Regel, nämlich kretinische Kinder kropffreier Mütter, finden (z. B. *Cerletti-Perusini*, Fälle Nr. 24 und 25), beweist so wenig etwas gegen diese Annahme, wie der sonstige klinische Sicht- oder Tastbefund an einem Organ etwas gegen eine funktionelle Störung beweist.

(u. a.) von der Schilddrüse geliefert werden. Daher tritt das Organ aus dem ruhenden in den stärker beanspruchten Zustand (*Hedinger*) und in Hyperplasie. Siehe hierzu auch *Pfaundler* (M. med. W. 1923, 48).

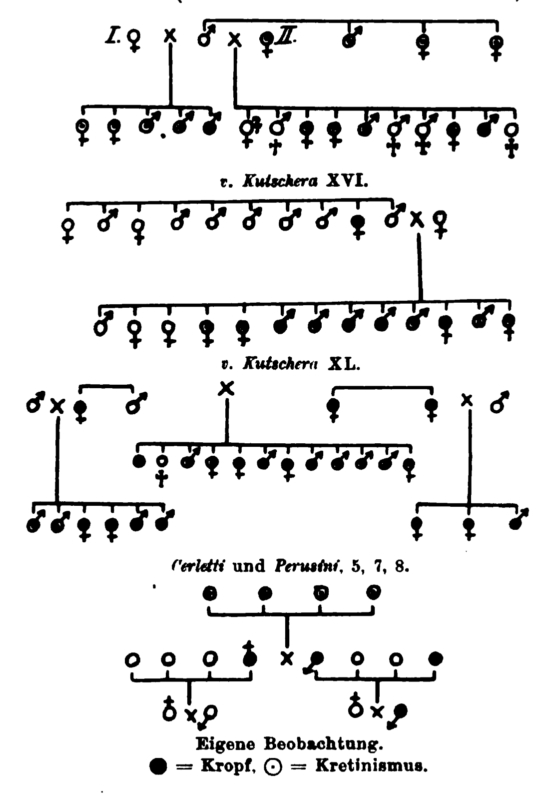
Sorgfältig erhobene *Stammbäume über end. Kretinismus* liegen bisher namentlich von *Cerletti* und *Perusini* aus Oberitalien, dann von *Kutschera* und seinen Mitarbeitern aus Steiermark und Tirol vor. Diese Stammbäume haben ein ganz anderes Aussehen als jene über end. Kropf (allein), weil vom Kretinismus — begreiflicherweise! — die Eltern nur selten oder doch nur in abgeschwächter Form (Kretinoide) betroffen sind. Beim Kropf trifft man vom gleichen Zustande *beide* Eltern fast nur dann *zeitlebens* frei, wenn eine Einwanderung erfolgt ist; beim Kretinismus aber auch dann, wenn die Vorgenerationen am gleichen Orte und auch sonst unter denselben Bedingungen aufgewachsen sind wie die betroffene Filialgeneration. Dadurch kann naturgemäß das Bild eines Zustandes entstehen, der *familiär, aber scheinbar nicht erblich ist,* mit anderen Worten das Bild des rezessiven Erbganges

Um hierüber etwas zu erfahren und überhaupt Kretinenstammbäume irgend verwerten zu können, müßte man natürlich erst wissen, ob end. Kropf und Kretinismus heterophän oder heteroid sind; denn in ersterem Falle ist jedes Vorkommen von reinem Kropf als positiv, im letzteren Falle als negativ zu werten. Solange die Frage unentschieden ist, könnte es ziemlich aussichtslos erscheinen, in dieser Richtung weiterzuforschen.

Man gelangt aber doch zu einem leidlichen Ergebnis, wenn man die Stammbäume erst unter der einen und dann unter der anderen Annahme durchprüft. So ging ich mit den von *Kutschera* in seinem zusammenfassenden Berichte vom Jahre 1911 (S. 159—187) erwähnten, ausreichend datierten Fällen vor. Das Ergebnis war etwa folgendes: Dominante Erbgänge erscheinen ziemlich ausgeschlossen; ginge der end. Kretinismus dominant, dann wäre er wohl auch schon ausgestorben. Rezessiven Erbgang ausschließende Fälle (wie etwa Freisein von Kindern bei phänotypisch kranken Eltern) finden sich nur ganz vereinzelt und dürften durchaus nicht beweisend sein. *v. Kutschera* mag allerdings nach solchen Fällen auch nicht besonders gesucht haben. Die große Mehrzahl der Fälle ist (bis auf das gleich zu erwähnende Zahlenverhältnis) mit einfach rezessivem Erbgang durchaus verträglich, ob man nun die Kropffälle mitzählt oder nicht.

Was das Zahlenverhältnis angeht, so scheint es gegen re-

zessiven Erbgang zu sprechen insofern, als die Zahl der betroffenen Kinder bei der einen wie bei der anderen Annahme viel zu hoch wird. Ich berechne *unter beiden Voraussetzungen* ziemlich übereinstimmend bei einem phänotypisch kranken und einem gesunden Elter 90—93% kranker Kinder (statt der erwarteten 50%), bei zwei phänotypisch gesunden Eltern rund 70% kranker Kinder (statt der erwarteten 25%).



v. Kutschera XVI.

v. Kutschera XL.

Cerletti und *Perusini*, 5, 7, 8.

Eigene Beobachtung.

● = Kropf, ⊙ = Kretinismus.

Nicht viel anderes ergeben die Stammbäume von *Cerletti* und *Perusini*, bei denen die Eltern übrigens wenigstens von Kropf fast durchweg beide betroffen sind.

Es liegt auf der Hand, daß auch dieses Moment nicht ohne weiteres eine Ablehnung des vermeinten Erbganges motivieren kann. Ganz abgesehen davon, daß man mit solcher Ablehnung überhaupt sehr vorsichtig sein muß (siehe z. B. *Hiorths* Annahme einer erhöhten Befruchtungsfähigkeit der geschädigten Keimzellen), liegen hier namentlich folgende besondere Gründe vor.

Einmal scheint mir nämlich *v. Kutschera* in der Diagnose Kretinismus zeitweise ein wenig freigebig.

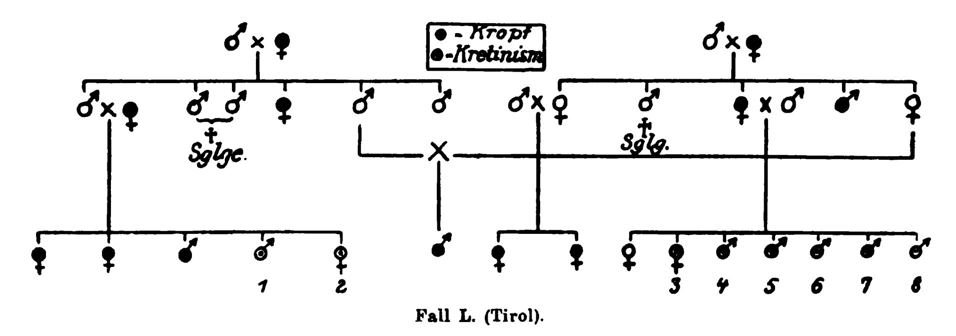
Wenn z. B. ein am 22. März 1908 geborenes Kind im Juni 1909 noch keinen Versuch zum Gehen macht, erst zwei Zähne und verkrümmte untere Extremitäten sowie eine noch daumenweit offene Fontanelle hat, oder wenn ein anderes Kind erst mit 3 Jahren angefangen hat zu laufen und zu sprechen und den Eindruck einer stark zurückgebliebenen Entwicklung macht, dann würde ich es aus diesen Feststellungen allein noch nicht wagen, auf Kretinismus zu schließen (selbst nicht im Kretinenmilieu!), sondern mindestens auch Rachitis in Betracht ziehen, von der auch *v. K.* angibt (1911, S. 135), sie könne sehr wohl neben Kretinismus in derselben Familie vorkommen. Für letzterer Erkrankung verdächtig möchte ich nach den in der Zeitschrift für öffentliche Gesundheitspflege 1914 (S. 12) publizierten Bildern, z. B. den Josef Kn. aus Tösens halten, auch wenn dessen Schwerfälligkeit („zerebrale Rachitis"?), Schwäche, Leistungsunfähigkeit und Beinverkrümmung während einer zweijährigen Schilddrüsenbehandlung zurückgegangen sind. Solche Weitherzigkeit des Autors hängt vermutlich mit seiner Begriffsbestimmung der kretinischen Degeneration zusammen. Er beurteilt diese (Münchener Vortrag 1913) nicht nach dem klinischen Bilde, sondern nach der Ätiologie. Zur Anwendung dieses auf anderen Gebieten bewährten Prinzips scheint die Ursachenfrage beim Kretinismus aber noch unzureichend geklärt. Geht man hiernach vor, dann läuft man m. E. Gefahr, eine bei aller Pleomorphie der kretinischen Entartung doch allzu weite Gruppe von Habitus-, Wachstums-, Hör- und Geistesstörungen dieser zuzurechnen, nur deshalb, weil die Träger dem vermeinten oder wirklichen „kretinogenen Gifte" ausgesetzt waren oder (vom ursprünglichen Standpunkte des hochverdienten steiermärkischen Forschers aus) mit Kretinen in Kontakt gestanden haben.

Ferner: *v. Kutschera* und andere Forscher haben sich auf ihren Reisen durch ortskundige Personen (Ärzte, Pfarrer, Lehrer) Häuser und Familien mit Kretinen nennen lassen und auf diese Weise naturgemäß eine *Auswahl von besonders stark betroffenen Familien* kennengelernt. Solches Material muß unbedingt den von *Weinberg* so genannten „(literarisch-)kasuistischen Auslesefehler" mit sich bringen. Auch mir wurde in Tirol auf meine Nachfragen als erste eine Familie genannt, von der sechs Geschwister betroffen waren. *v. Kutschera* aber kennt in Steiermark nicht allein fünf ebenso schwer betroffene Familien, sondern sogar solche mit 7, ja 8 kranken Geschwistern, und *Cerletti-Perusini* übertreffen diese Kasuistik noch durch ihren Bericht über 9 kretinische Nachkommen der Eltern Candi.

Die *Weinberg*sche Probandenmethode ist dazu bestimmt, dem Auslesefehler zu begegnen, und erreicht dieses Ziel auch, wenn man eine Auslese nur nach dem Vorkommen je *eines* Probanden in den Familien vornimmt, oder wenn die Wahrscheinlichkeit der Heranziehung der einzelnen Familien der Kranken-

zahl proportional ist, nicht aber, wenn man in der Weise vorgeht, wie es bisher beim Kretinismus geschehen ist — allerdings nicht zum Zwecke der Feststellung von Mendelzahlen, sondern im Dienste der Kontakterforschung. Mit dem besonderen Ziele der Erforschung von Erbverhältnissen wurden meines Wissens Kretinenstammbäume überhaupt noch nicht aufgestellt.

Solche Sachlage veranlaßte mich neuerdings, selbst Material zu sammeln (Ötztal), das aber noch mancher Ergänzung bedarf, und auf das endgültige Schlüsse nicht gestützt werden können, so daß ich von der Wiedergabe noch absehe. Heterophänie vorausgesetzt, schien mir der Erbgang der Anlage zu den endemischen Übeln sicher nicht dominant, vielleicht rezessiv; doch erhalte ich gleichfalls Mendelzahlen, die über die



Fall L. (Tirol).

Erwartung hinausgehen, trotzdem mir *mehr erratische Fälle* begegnet sind als den Vorgängern.

Nicht allein dieser Umstand, sondern auch anderes läßt an eine *Störung des einfach rezessiven Erbganges* denken, ganz ähnlich wie beim end. Kropfe. Nachkommen Eingewanderter erkranken zum Beispiel nach *v. Kutschera* nicht allein in der dritten — wie es durch Myxovariation bei Kretinismus frühestens möglich wäre —, sondern schon in der zweiten, ja in der ersten Generation[1]). Rasche Aggravierung des Übels nach

[1]) Daß im jugendlichen Alter Zugereiste selbst Kretinen werden, habe ich weder selbst erlebt, noch scheint es mir heute nach erneuter Einsicht in die ältere Literatur für irgendeinen Fall sichergestellt. Die Regel dürfte sein, daß Generationen vergehen, bis das Ereignis eintrifft. Berichte über Kretinismus in der 1. Filialgeneration Zugereister kenne ich von *Saint Lager*, *Bircher* sen., *v. Kutschera*. Nach *Finkbeiner* sind überall die Bürger (Einheimischen) mehr betroffen als die Fremden (S. 7 und 24), während andere Beobachter das Gegenteil fanden — so z. B. *v. Kutschera* (1911, S. 142 u. 153). Vielleicht werden die Fremden nach Generations-

Frequenz und Schwere in der Generationsfolge (Stammbäume von *Cerletti* und *Perusini*), lückenloses Befallenwerden ganzer Kinderreihen nichthomogametischer Eltern spricht in gleicher Richtung.

Hinsichtlich dieser Störung dürften dieselben Erwägungen am Platze sein, wie sie beim end. Kropfe oben schon angedeutet wurden. Es kommen a priori Idiokinese und Paraphorie in Betracht. Ob solche Veränderung der Keime unzweifelhaft statthat und ob sie deren Idio- oder deren Zytoplasma betrifft, ist meines Erachtens heute noch nicht sicher zu entscheiden. Für zytoplasmatische Keimschädigung und Nachwirkung eines so ektogen entstandenen Schadens auf die folgende Generation (in ganz unlamarckistischem Sinne!) sprechen beim end. Kretinismus folgende Beobachtungen — unter der Voraussetzung ihrer Richtigkeit —:

1. *Taussigs* Befund, daß für die Entstehung des Kretinismus der mütterliche Einfluß an Bedeutung stark den väterlichen Einfluß überwiege.

Taussig gelangt auf Grund seiner eigenen und früherer Erhebungen über familiären Kretinismus (vorwiegend Steiermark, Tirol und Bosnien) u. a. zu folgenden Schlüssen: „Ein direkter Einfluß des Vaters auf die Entstehung der Kretine ist ausgeschlossen. Nur der strumöse Zustand der Mutter verschuldet den Kretinismus. Wohl kann ein kropfiger Mann seine Frau mit Kropfvirus infizieren, worauf diese, gravid geworden, kretinische Kinder zur Welt bringt. Hingegen ist ein kretinischer Vater ohne jeden nachteiligen Einfluß auf die Nachkommenschaft."

Damit geht der Autor reichlich weit. Auf der folgenden Seite bringt er selbst mehrere aus der Literatur gesammelte Fälle, worin ein kranker Vater in aufeinander folgenden Ehen mit je zwei gesunden Frauen kretinische Kinder zeugte. Der Standpunkt, von dem aus *Taussig* die Angelegenheit erörtert, ist von dem hier vertretenen freilich grundverschieden (diaplazentare Kropfgiftübertragung, Ansteckung der Frauen in der Ehe).

Das Überwiegen des *mütterlichen* Kropfeinflusses betont namentlich auch *Flinker* (siehe oben S. 265).

2. *Taussig* studierte an 416 Familien mit kretinischen Kindern eigener und fremder Erfahrung das Verhalten wiederholt auftretender Erkrankung in der Kinderfolge. In

---

nummern geschieden werden müssen, um hier Übereinstimmung und Klarheit zu erzielen.

Köstl gibt an, daß Kinder von Kretinenfamilien nach dem Wegzuge der Eltern gelegentlich noch als Kretine geboren werden.

83,5 % der Fälle wurden die kretinischen bzw. kretinoiden Kinder *unmittelbar hintereinander in kontinuierlicher Folge geboren*, und zwar lag, wenn die Frau noch kropffrei in die Ehe getreten war, diese Kretinenreihe zumeist mehr in der Mitte der Gesamtkinderreihe, andernfalls mehr im Anfange. (Vom kontagionistischen Standpunkte aus wird dies so gedeutet, wie das bekannte, wenn auch durchaus nicht gesetzmäßige analoge Vorkommen bei der Lues: zuerst noch keine Infektion, zuletzt Abschwächung dieser.)

3. Aus manchen Stammbäumen (besonders den italienischen) gewinnt man den Eindruck einer allmählichen Aggravierung eines in gleicher Richtung fortwirkenden Schadens; solche würde von der wohl mehr explosiven und vielgestaltig wirkenden Idiokinese weniger zu erwarten sein. Was diese (sicher nicht allein durch die geringere Übersichtlichkeit der älteren Generationen vorgetäuschte) Aggravierung anlangt, so gibt es *Analogien, die den Kinderarzt interessieren müssen*. Abgesehen von der schon erwähnten, in der Generationsfolge (ohne Rassenmischung!) ansteigenden Kropfbereitschaft der aus dem Flachlande bezogenen Ratten *E. Birchers* zeigen sich an demselben Versuchstier sowohl nach *Korenchevsky* (Lister-Institut London) als nach *Kramer-Howland* (John Hopkins) bei vitamin- und gleichzeitig mineralstoffarmer Ernährung die rachitischen Erscheinungen in der zweiten, dritten und vierten Generation „*gewissermaßen potenziert*".

4. Die Schadenswirkung erscheint auch beim Kretinismus vielfach *in quantitativer Abstufung*, was (Konstanz der äußeren Momente vorausgesetzt) auf dem Boden der Paraphorie wohl zwangloser Erklärung findet.

Im Handbuch der Kinderheilkunde (3. Aufl. 1. Bd S. 41) habe ich — an den kinderärztlichen Leser gewandt — dargelegt, daß der Angriffspunkt eines ektogenen Schadens grundsätzlich ein vierfacher sein kann: das Idioplasma der Keimzelle, das Idioplasma im Soma, das Zytoplasma der Keimzelle und das Zytoplasma im Soma, und daß die Wirkung eines und desselben äußeren Schadens je nach diesem Angriffspunkte eine grundverschiedene sein müsse. Bei den besprochenen endemischen Übeln hätten wir es nach Erörterungen in diesem Aufsatze möglicherweise mit einer maximalen Polytropie der Schädlichkeit zu tun, nämlich mit einer solchen, die an *allen* jenen vier Punkten gleichzeitig angreifen und Wirkungen

hervorbringen kann. (Idiokinese S. 252 u. 271, somatische Idiovariation S. 266, Paraphorie S. 256 u. 271, Beeinflussung des Zellebens im Sinne einer Stoffwechselstörung S. 234 u. 266.) Vielleicht darf solche Polytropie mit unserer Vermutung in Zusammenhang gebracht werden, daß es sich da um eine Noxe handelt, die nicht allein von einzigartiger Durchdringungsfähigkeit ist, sondern die auch nach bisherigem Wissen einer (primären) Gegenwehr des Organismus kaum begegnet.

Nicht Fragen zu lösen, sondern Fragen zu stellen, war meine vorwiegende Absicht in diesem Aufsatze. Wer die Literatur des Gegenstandes kritisch betrachtet, der wird zugeben, daß es — besonders hinsichtlich der endogenen Momente von end. Kropf und kretinischer Entartung — sehr an einer richtunggebenden, zeitgemäßen und klaren Fragestellung fehlte, und wird damit die Absicht gerechtfertigt finden, neuer Forschung Wege und Ziele zu suchen.

Soweit hiernach überhaupt von „Ergebnissen" gesprochen werden kann, möchte ich diese wie folgt zusammenfassen:

End. Kropf und Kretinismus stehen in ziffernmäßig nachweisbarer, fast maximaler Korrelation, und zwar dies nicht allein intrapersonell, sondern auch zwischen Mutter (Kropf) und Kind (Kretinismus).

Die unzweifelhafte Ortsgebundenheit des (auch Einwandernde ereilenden!) endemischen Schadens erweist das Wirken eines äußeren Krankheitsmomentes. Viele Einzeltatsachen hinsichtlich dieser Ortsgebundenheit sind mit der Annahme vereinbar, daß es sich um einen aktinischen (Strahlungs-) Schaden handelt, der von der Bodenbeschaffenheit irgendwie abhängig ist, nicht aber mit der Annahme, daß es sich direkt um die Wirkung von Radium und seinen Umsetzungsprodukten handelt. Der Angriffspunkt dieses Schadens können sowohl die eigentliche Erbsubstanz der Keimzelle als deren Restplasma, als auch ebendieselben Bestandteile von Körperzellen sein.

Neben dem äußeren Schadensmoment scheint ein inneres (endogenes) für das Zustandekommen von end. Kropf wie Kretinismus von Bedeutung. Dieses dürfte in beiden Fällen ein echtes Erbmoment (ein idiotypisches) sein, das die Anlage (Idiodisposition) mit sich bringt. Das Erbanlagemoment ist vielleicht für Kropf und Kretinismus identisch; vielleicht handelt es sich auch bloß um gemeinsame Entstehung und nicht zwangsläufige Bindung beider auf den weiteren Keimbahnwegen. Hier-

nach liegt zwischen Kropf und Kretinismus entweder Heterophänie (verschiedenartige Erscheinungsweise einer gleichen Erbanlage infolge wechselnder Entfaltungsbedingungen) oder Heteroidie (verschiedene Erbanlage) vor. Der Erbgang beider Anlagen erscheint im ganzen einfach rezessiv; doch machen es bemerkenswerte Abweichungen von der Erwartung in diesem Falle wahrscheinlich, daß entweder im Laufe der rezenten Generationen ein Neuauftreten von solchen Erbanlagen (Idiovariation durch idiokinetische Wirkung endemischer Außenfaktoren) oder aber — was weniger Einwänden begegnen wird — eine Weitergabe erlittener Keimveränderungen an die folgende Generation auf anderen Wegen als jenen der eigentlichen Erbsubstanz (Paraphorie) statthat.

Die besonderen Entstehungsbedingungen des end. Kretinismus könnten darin gelegen sein, daß der äußere Schaden weiter wirkt auf die ersten Entwicklungsstufen eines mit echt oder scheinbar erblichen (idiotypischen oder paraphorierten) Anlagen behafteten Organismus, dessen Erzeugerin an der Entfaltung gewisser Schutzleistungen während der Schwangerschaft durch eigene Schädigung behindert ist.

Die Rolle der Schilddrüse dürfte bei den vermeinten endemischen Übeln hauptsächlich darin liegen, daß selbe den durch Einwirkung des äußeren Momentes drohenden direkten Gewebsschäden zu begegnen in erster Linie berufen ist. Endemischer und sporadischer Kropf stehen einander in Wesen und Pathogenese vielleicht — entgegen geläufiger Anschauung — ebenso nahe wie die beiden entsprechenden Formen des Kretinismus.

Literaturverzeichnis.

Feer, Kropfherz u. Thymusherz der Neugeborenen u. Säuglinge. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. 1923. — *Bircher* sen., *H.*, Der end. Kropf usw. Basel. 1883. — *Schittenhelm* und *Weichardt*, Der end. Kropf usw. Berlin, J. Springer. 1912. — *Weichardt* und *Wolff*, Weitere Unters. über den end. Kropf. M. med. Wschr. 1916/9. — *Klinger* und *Hirschfeld*, Der gegenwärtige Stand der Kropfforschung. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1914. — *Hesse*, Die Beziehungen zwischen Kropfendemie und Radioaktivität. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 110. 1913. — *Taussig*, Kropf u. Kretinismus. Jena. 1912. G. Fischer. — *Finkbeiner*, Die kretinische Entartung. Berlin. J. Springer. 1923. — *Lepsius*, bei Ewald, Deutsch. med. Wschr. 1910. Nr. 16. — *Heim*, bei Dieterle-Hirschfeld-Klinger. 1914. — *Répin*, Les eaux goîtrigènes. Revue d'Hygiènes et de Pol. sanit. April 1911. Goître expérimental. Compt. rend. Soc. biol. 29. VII. 1911. Bd. 71. — Ders., Nouvelles recherches sur le radioactivité des sources goîtrigènes. Compt. rend. Acad. sciences. Séances. 17. VIII. 1908 u. 19. X. 1908.

Bd. 147. — *v. Kutschera*, Zur Epidemiologie des Kretinismus. Österr. Sanitätswesen. 1909. — Ders., Zur Ätiologie. — Ders., Der end. Kretinismus, seine Ursachen u. Behandlung. Österr. Sanitätswesen. 1911. — Ders., Gegen die Wasserätiologie des Kropfes und Kretinismus. M. med. Wschr. 1913, 8. — Ders., Weitere Beitr. z. Ätiol. d. Kropfes u. Kretinism. Prag. med. Wschr. Bd. 39. 1914. Beil. zu Nr. 7. — Ders., Kropf u. Kretinism. in Tirol u. Vorarlberg. Ztschr. f. öffentl. Sanitätswesen. 1914. — *v. Fellenberg*, Unters. über d. Vorkommen von Jod i. d. Natur. Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmitteluntersuchung u. Hyg. Bd. 14. Bern. 1923. — *Klinger* und *Montipel*, Weitere epid. Unters. über d. end. Kropf. Korrespondenzbl. Schweiz. Ä. 1915. — *Dieterle-Hirschfeld-Klinger*, Zum Kropfproblem. Korrespondenzbl. Schweiz. Ä. 1914 u. Münchn. med. Wschr. 1913. 33. — *Breitner*, Über die Ursache u. d. Wesen des Kropfes. W. klin. Wschr. 1912. — *Hirsch*, Handb. der hist.-geogr. Pathologie. Stuttgart. 1883. — *Scholz*, Klin. u. anat. Unters. über den Kretinismus. Berlin. 1906. Verl. Hirschwald, — *Saint-Lager*, Études sur les causes du crétinisme. Paris. 1867. — *Wegelin*, Zur Histogenese des end. Kropfes. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1912. Nr. 9. — *Kocher*, Vorkommen u. Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. 1889. — *Grassi* und *Munaron*, Ricerche preliminari etc. Rendiconti accad. dei lincei. 1903 bis 1905. — *Schlagenhaufer* und *v. Wagner*, Beitrag zur Ätiol. u. Path. des end. Kretin. Wien 1910. — *v. Wagner-Jauregg*, Myxödem und Kretinismus. Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie. Leipzig und Wien. Verlag Deuticke. 1912. — *Lustig*, Über die Ätiologie des end. Kropfes. Verh. X. intern. med. Kongr. Berlin. 1890. — *Carle*, La riforma medica. 1888. — *Bircher, E.* jun., Zur exper. Erzeugung der Struma. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 103. 1910. Weitere Beitr. zur exper. Erzeugung des Kropfes. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 9. 1911. — Ders., Das Kropfproblem. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 89. 1914. — *Blauel* und *Reich*, Versuche über künstl. Kropferzeugung. Beitr. z. klin. Chir. 1913. Bd. 83. — *Wilms*, Ursache und exp. Erzeugung des Kropfes. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 13. — *Pfaundler*, Diskussion. Verhandl. der Münchn. Gesellsch. für Kinderheilkunde. 1907. S. 24. — *Pfaundler* und *Wiskott*, Zur Kropffrage in Bayern. VI. Münchn. med. Wschr. 1923. Nr. 48. — *Pfaundler* und *v. Seht*, Über Syntropie von Krankheitszuständen. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 30. 1921. — *Gockel*, Radioaktivität v. Boden u. Quellen. Sammlung Vieweg. Braunschweig. 1914. (Nach diesem Autor weitere Zitate aus *Elster* u. *Geitel*. *Fletscher, Knoche, Laus, Eve, Büchner, G. Meyer, Kurz* und *Schmidt*. *Smyth.*) — *v. d. Borne*, Untersuchungen über die Abhängigkeit d. Radioaktivität der Bodenluft v. geol. Faktoren. Ztschr. d. d. geol. Gesellsch. 1906. — *Rösch*, Untersuchungen über den Kretinismus in Württemberg. Erlangen. 1844. — *Krause, P.*, Zit. nach *Gottschalk* und *Nonnenbruch*, Die Wirkung v. Strahlenenergie usw. Strahlentherapie. Bd. 15. 1923. — *Fjellander*, Endemisk struma i Husby distrikt. Hygien. 1911. Nr. 7. — *Dedichen*, Zit. nach *Finkbeiner*. — *Löwenthal*, Grundriß der Radiumtherapie usw. Wiesbaden. Verl. Bergmann. 1912. S. 65. — *v. Ammon*, Über radioaktive Substanzen in Bayern. Geognost. Jahresh. Nr. 23. 1910. — *Henrich*, Über den Stand der Unters. der Wasser u. Gesteine Bayerns auf Radioaktivität. Ztschr. f. angew. Chemie. Bd. 33. 1920. — *Meyer* und *v. Schweidler*, Radioaktivität. B. G. Teubner. Leipzig-Berlin. 1916. — *Kratter*, Der alpine Kretinismus. Graz. 1884. — *Maumené*, Recherches expérimentales sur les

causes du goître. Compt. rend. Acad. sciences. 1866. Zit. nach Scholz. — *Hardy* und *Willcock*, *Jorisson* und *Ringer*, Zit. nach Falta, Behandlung inn. Krankh. m. radioakt. Substanzen. Berlin. 1918. J. Springer. — *Hotz*, Besprechung. Klin. Wschr. 1923. Nr. 41. — *Wieland*, Die hypothyreot. Konstitution usw. Ztschr. f. Kinderh. Bd. IV. 1912. — Ders., Erkrankungen der Schilddrüse. Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderh. 3. Aufl. Bd. II. 1923. — *Dieterle*, Über end. Kretinismus usw. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 64. 1906. — *Wegelin*, Zur Histogenese des end. Kropfes. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1912. Nr. 9. — *Thomas*, Drüsen m. inn. Sekretion. Brüning-Schwalbes Handbuch der path. Anat. d. Kindesalters. Verl. Bergmann. 1913. — *Hancke*. Beobachtungen über den Kropf. Hufelands neues Journal. Bd. 3. — *Siemens*, Die Erblichkeit des sporad. Kropfes. Ztschr. f. ind. Abstamm.- u. Vererb.-Lehre Bd. 18. 1917. — Ders., Einführung in die allg. Konstitut.- u. u. Vererbungspath. Berlin. 1921. J. Springer. — Ders., Zwillingspathologie. Berlin. J. Springer. 1924. — *Lenz*, Grundriß d. menschl. Erblichkeitslehre und Rassenhygiene v. Baur-Fischer-Lenz. 2. Aufl. München. Verl. Lehmann. 1923. — Ders., Die Bedeutung der stat. ermitt. Belastung mit Blutsverwandtschaft der Eltern. M. med. Wschr. 1919. Nr. 47. — *Riepold*, Die Erblichkeit d. Struma. Ztschr. f. ind. Abstamm.- u. Vererbungslehre. Bd. 14. 1915. — *Hoge*, The influence of temperature on the development of a Mendelian character. Journ. of exper. Zool. Vol. 18. 1915. — *Morgan*, Hybridization in a mutating period in Drosophila. Proceed. of the Soc. for exper. Biol. Vol. 7. 1910. — *Muller*, A factor for the fourth chromosoma of Drosophila. Journ. of exper. Zool. Vol. 17. 1914. — *O. Hertwig*, Radiumkrankheit. Arch. f. mikr. Anat. 1911. — *Talbot*, *Sollgruber* und *Hendry*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 37. 1924. — *Flinker*, Zur Pathogenese des Kretinismus. Wien. Klin. Wschr. 1911. Nr. 18. — *Fodéré*, Über den Kropf u. Kretinismus. Deutsch. v. Lindmann. Berlin. 1796. Zit. nach Scholz. — *Iphofen*, Der Kretinismus usw. Dresden. 1817. Zit. nach Scholz. — *Baillarger*, Enquête sur le goître et crétinisme. Paris 1873. Zit. nach Scholz u. a. — *Cerletti* und *Perusini*, L'endemia gozzo-cretinica nelle famiglie. Rom 1907. — *Korenchevsky*, Zit. nach György, Neuere Anschauungen a. d. Gebiete der Rachitislehre. Zentralbl. d. Kinderheilk. Bd. 15. — *Kramer-Howland*, Zit. nach György, Neuere Anschauungen a. d. Gebiete d. Rachitislehre. Zentralbl. d. Kinderh. Bd. 15. — *Eppinger*, Das Myxödem. Handb. der Neurologie v. Lewandowsky. IV. J. Springer. Berlin. — *Ewald*, Erkrankungen d. Schilddrüse usw. Nothnagels Handbuch. Wien u. Leipzig. 1909. — *Gottschalk* und *Nonnenbruch*, Die Wirkung v. Strahlenenergie usw., Strahlentherapie. Bd. 15. 1923. — *Hedinger*, Über das Kropfproblem. Verh. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Neuenburg. 1920.

Der Freundlichkeit des Herrn Prof. Dr. *Erich Kaiser*, Direktors des Institutes f. allgem. u. angewandte Geologie in München, verdanke ich weitere Hinweise zu der geologisch-mineralogischen Seite der Frage, namentlich auf: *Besson*, Compt. rend. Ac. sciences. 1908. Bd. 147. — *Moureu*, ebenda. 1904. Bd 139 u. 1913. Bd. 156. — *Weissenberger*, Zentralbl. f. Mineral. Geol. 1914. — *Sahlbom*, Ark. för Kemi, Mineral. och Geol. Bd. 6. — *Bandl*, Physik. Ztschr. 1916. Bd. 17. — *Smyth*, Phil. Mag. Serie 24. 1912. — *Schiffner*, *Schiffner* und *Weidig*, Radioaktive Wässer in Sachsen. Freiberg. 1909. — *Czakó*, Ztschr. f. angew. Chemie. Bd. 82. 1913.

XVIII.

Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter[1].

Von

Dr. MAX REBER,
Basel.

Die Splenomegalie Type Gaucher scheint eine überaus seltene Erkrankung zu sein. *Pick* berichtet in einer 1922 in der „Medizinischen Klinik" erschienenen Arbeit von nur 21 in der medizinischen Literatur bekannten Fällen; bei 13 von diesen wurde die Diagnose durch die Obduktion, in 8 Fällen durch die Splenektomie gestellt. Die Seltenheit der Krankheit dürfte es also allein schon rechtfertigen, wenn ich über 2 von mir beobachtete Fälle berichte. Als ein Charakteristikum der Krankheit wird in der Mehrzahl der Publikationen der protrahierte, durch Jahre sich hinziehende Verlauf erwähnt; *Lippmann* spricht von einem Fall, der 36 Jahre gedauert hat. Demgemäß wurde hauptsächlich bei Erwachsenen die Krankheit genauer beschrieben und die Diagnose durch Obduktionen sichergestellt, wenn auch die Krankheit, was weniger bekannt ist, bei Kindern nicht ganz selten beobachtet wurde. *Collier* sezierte 1895 ein 6jähriges Mädchen und *Bovaird* 1900 ein 13jähriges Mädchen, die an Morbus Gaucher litten. Ferner ist neulich von *Fahr* und *Stamm* bei einem 3jährigen Knaben die Gauchersche Krankheit nach dem Sektionsbefunde diagnostiziert worden. Mehrfach wurde wegen des familiären Charakters der Krankheit bei mit Milztumor behafteten Kindern von 3—11 Jahren die Diagnose intra vitam vermutungsweise gestellt, welche durch die Sektion eines älteren Geschwisters sicherstand.

Meine Fälle bieten dadurch ein besonderes Interesse, weil es sich um 2 im Säuglingsalter beobachtete und zur Sektion gekommene Kinder handelt.

---

[1]) Vortrag, gehalten am 8. November 1923 in der Medizinischen Gesellschaft zu Basel.

Soviel ich aus der Literatur ersehe, sind bis jetzt erst vier Fälle bei Säuglingen beschrieben; leider waren mir die Originalarbeiten nicht alle zugänglich.

1. und 2. Knox, J. H. M., Wahl, Ir. H. R., und Schmeißer, H., Gaucher's disease. Bull. of John Hopkins Hosp. 27. 1916. (Tod mit 11 und 15 Monaten, Geschwister.)

3. Rusca Carlo Lamberto. Sul morbo del Gaucher. Contributo allo studio delle malattie sistematiche dell' apparato emo-linfopojetico. Haematologica. Bd. 2. H. 3. 1921.

4. Gerstl, Rachit., Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69. H. 5. 1921. (Obduziert von Kraus.)

Bei einem in einer Publikation von *Pick* erwähnten, von *Nauwerck* obduzierten, 9 Monate alten Säugling ergaben Erkundigungen beim Obduzenten, daß die Diagnose auf Splenomegalie Gaucher mehr als fraglich erscheint. Ferner teilte mir Professor *Rößle* mit, daß er in Jena einen 3 Monate alten Säugling seziert hat, bei welchem die Krankheit gefunden wurde.

Die Krankheit wurde zuerst 1882 von *Gaucher* beschrieben; sie ist unter dem Namen „Splenomegalie Type Gaucher" bekannt oder auch, nachdem *Schlagenhaufer* 1907 in „Virchows Archiv für pathologische Anatomie" sich eingehend mit der Materie befaßt hat, „Gaucher-Schlagenhaufersche Splenomegalie".

Bevor ich auf das Wesen der Krankheit näher eingehen möchte, lasse ich die Krankengeschichten meiner beiden Fälle folgen. Dabei will ich vorweg bemerken, daß ich beim ersten Falle intra vitam in keiner Weise an diese seltene Erkrankung dachte, und das um so mehr, da Symptome von seiten des Nervensystems derart im Vordergrunde standen, daß selbst von spezialistischer neurologischer Seite an polienzephalitische Prozesse gedacht wurde.

Krankengeschichten.

Eltern beide kräftig, gesund, haben beide negativen Wassermann. Ein 1916 geborenes Mädchen ist bis jetzt gesund.

1. Fall. Werner J., geboren 12. 9. 1919 als zweites Kind. Schwangerschaft, Geburt ohne Besonderheiten. — 26. September. Gewicht 3200 g. Bis Februar 1920 normale Entwicklung, gute Zunahme, zuerst mit Allaitement mixte, später mit Kuhmilch-Paidolmischungen und Nutromalt.

Von Februar an trinkt Kind schlecht, schreit viel, hat meist erhöhte Temperatur. Deutliche Nackensteifigkeit, zeitweise gespannte Fontanelle. Lumbalpunktion ergibt keine Zeichen für Meningitis. — Blaß. Pirquet negativ. Von Ende Februar an laryngospasmusartige Anfälle, durch Calc. bromat. günstig beeinflußbar. — Urin opal, keine Leukozyten, keine Zylinder im Zentrifugat. Im März dyspeptische Stühle, Laroson ohne Erfolg, gute Stühle bei Eiweißmilch. Von Ende März bis Mitte April keine Stimmritzenkrämpfe.

Extremitäten hypertonisch, die meisten Reflexe gesteigert. Oft erhöhte Temperatur bis Fieber.

Am 14. Mai hohes Fieber, am 15. Mai morgens Exitus let. unter Erstickungssymptomen.

Sektion am 17. 5. durch Prof. *Hedinger*. (Auszug aus dem Protokoll):

Mageres, blasses Kind. Geringgradiger Hydrocephalus chronicus externus. Anämie und geringes Ödem der Gehirnsubstanz. — Lungen blaß, in den abhängigen Partien stark ödematös. Bronchial- und untere Zervikaldrüsen klein. Thymus klein. — Herz etwas vergrößert, Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Myokard blaß, transparent. Herzkammern etwas erweitert. — Milz um das 3fache vergrößert, Kapsel zart, Pulpa braunrot, von normaler Konsistenz, Follikel klein, Trabekel deutlich. — Nebennieren fettarm; Nieren anämisch, sonst ohne Besonderheiten. — Magen- und Darmschleimhaut blaß, Follikel klein, hier und da mit schmalem, schwärzlich pigmentiertem Saum. Mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen klein. — Pankreas anämisch. — *Leber* vergrößert, 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Serosa zart. Auf Schnitt Gewebe sehr blaß, azinöse Zeichnung undeutlich, Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, Konsistenz herabgesetzt. — Wirbelkörper mit dunkelrotem Mark, Knochen gut schneidbar, Knochenknorpelgrenze an den Rippen gerade, keine Verbreiterung der Verkalkungszone.

„Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergibt keine bestimmten Resultate, weil die Organe bereits postmortal zu stark verändert sind. Man erkennt hingegen namentlich in der Milz reichliches braunes Pigment und in der Leber ausgedehnte Verfettung der Leberzellen. In der Milz sind außerdem große, rundliche Zellen nachzuweisen, die es wahrscheinlich machen, daß hier einer der seltenen Fälle von Splenomegalie Gaucher vorliegen könnte. Eine sichere Diagnose ist bei den schlecht erhaltenen Organen nicht möglich.“ (Prof. *Hedinger.)*

2. Fall. Doris J., Geschwister von Werner J., geboren 7. Oktober 1922. Zartes, untergewichtiges Kind, am 22. November 2800 g Gewicht. Langsames Gedeihen, am besten anfangs mit Brustmilch und Buttermehlnahrung. Von Anfang März 1923 an wenig Zunahme bei guten Stühlen und kalorienreicher Nahrung.

Ende März einmal Brechen mit etwas Blut, nachher sehr elend. Von da an kein Appetit mehr. Zunehmende Blässe. Im April Hypertonie der Extremitäten, zeitweise Nackensteifigkeit, lebhafte Patellarreflexe, Trousseau und Chvostek negativ. Anfälle von spastischem Reizhusten, dabei Lungen ohne Besonderheiten. Schreit oft bei Berührung.

Die Blutuntersuchung (Dr. *E. Bernoulli)* ergibt am 17. 4. rote Blutkörperchen 4016000, Hämoglobin 62%, Färbindex 0,78. Leichte Polychromasie, einzelne punktierte Erythrozyten, leichte Poikilozytose und Anisozytose, keine kernhaltigen Körperchen. Weiße Blutkörperchen 11800, davon Lymphozyten 69,2%, Monozyten 3,2%, Neutrophile 26%, Eosinophile 1,2%, Basophile 0,4%, keine Markzellen, Blutplättchen nicht vermindert.

Anfang Mai akute Dyspepsie, Larosan ohne Erfolg, Besserung bei Eiweißmilch, erhielt zuletzt nur Ammenmilch. Seit Dyspepsie Fieber. Anfang Mai Milztumor konstatierbar, unterer Pol Nabelhöhe. Leberrand 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar, weniger hart als Milz. Pirquet negativ. Urin (katheterisiert): Spur opal, keine Leukozyten, keine Zylinder im Zentri-

fugat. Haut und Schleimhäute sehr blaß, Dorsalseite der Finger teilweise stark pigmentiert. Bekam zuerst Ferr. reduct., später Arsazetin. Häufig Reizhustenanfälle, mit Calc. bromat günstig zu beeinflussen.

Blutuntersuchung (Dr. *Bernoulli*) vom 8. Mai ergibt: Rote Körperchen 3488000, Hämoglobin 56,5%. Deutliche Poikilo- und Anisozytose, punktierte Erythrozyten, keine kernhaltigen Blutkörperchen. Weiße Körperchen 9600, davon Lymphozyten 55,6%, Monozyten 3,6%, Neutrophile 40%, Eosinophile 0,4%, Basophile 0,4%, keine pathol. Zellen. Nahrungsaufnahme wird zunehmend schlechter. Am 14. 5. hohes Fieber. Lungen ohne Besonderheiten. Milztumor stark gewachsen, reicht bis zirka 1 Querfinger oberhalb der l. Leiste. Am 17. Mai Exitus let. im Anschluß an einen Hustenanfall.

Sektion am 18. Mai, ausgeführt durch Dr. *Gerlach*, ergibt: „*Splenomegalie, hochgradige Leberschwellung, Schwellung der paraortalen und der portalen Lymphknoten; allgemeine schwere Anämie.* — Perakute, doppelseitige aszendierende, interstitielle, eitrige Nephritis. — Geringe Dilatation des Herzens, Wassermann des Herzblutes negativ. Lungenblähung. — Hydrozephalus externus mäßigen Grades. — Kleine Blutung der Nierenkapsel. — Schiefrige Pigmentierung des lymphatischen Apparates des unteren Dünndarms. — *Pachymeningitis haemorrhagica interna* über dem linken Tentorium cerebelli. — Nebenmilzen."

„Die *mikroskopische Untersuchung* der Milz ergibt eine sehr reichliche Durchsetzung mit großen, sehr hellen, protoplasmareichen Zellen vom Typ Gaucher. Die Milzstruktur ist durch die massenhafte Entwicklung der Gaucher-Zellen ganz verwischt, von den Lymphfollikeln sind nur hier und da noch spärliche Reste vorhanden. Fast noch ausdrucksvoller ist die Entwicklung der Gaucher-Zellen in den kleinen Nebenmilzen, die nur noch ver-verschwindende Reste von Pulpa und lymphoidem Gewebe zwischen den massenhaften Gaucher-Zellhaufen enthalten. Die Fettfärbung läßt kein Fett in den Gaucher-Zellen erkennen.

Sowohl mediastinale als mesenteriale Lymphknoten zeigen untereinander das gleiche Bild, nämlich eine sehr reichliche Entwicklung von Gaucher-Zellen bei mehr oder weniger ausgedehntem Schwund des lymphatischen Gewebes.

In der Leber finden sich ebenfalls sehr reichliche Gaucher-Zellen. Die Leberstruktur ist durch diese ganz verwischt, da die Läppchen durch die Gaucher-Zellen zum Teil in einzelne Gruppen von Leberzellen getrennt sind, die deutliche Druckatrophie zeigen.

Das Knochenmark zeigt die für das Alter gewöhnliche Zusammensetzung; doch fallen bei schwacher Vergrößerung schon zum Teil einzelne, zum Teil in Gruppen zusammenliegende große helle Zellen auf, die sich bei genauer Untersuchung als typische Gaucher-Zellen erweisen.

Einen ganz besonders auffallenden Befund zeigt der Thymus. Hier ist jede Trennung zwischen Rinde und Mark verlorengegangen. Lymphatisches Gewebe findet sich nur noch ganz wenig, und zwar vorwiegend in der Umgebung der reichlich vorhandenen, teilweise verkalkenden Hassalschen Körperchen. Im übrigen wird das voluminöse Organ histologisch gebildet von ganz massenhaften Ansammlungen von typischen großen hellen Gaucher-Zellen."

Was nun zunächst die *Ätiologie* der Krankheit anbetrifft, so ist dieselbe noch vollständig in Dunkel gehüllt. In Anbe-

tracht der Anämie und der großen Milz wurde an *Lues* gedacht; doch wurden nie luetische Veränderungen in den Organen gefunden, und auch die Wa.R. fiel stets negativ aus. Verschiedentlich wollte man die *Tuberkulose* verantwortlich machen, weil mehrmals zugleich tuberkulöse Prozesse in den Drüsen und in der Pleura gefunden wurden, nie aber in der Milz. Trotzdem möchte *Schlagenhaufer* die Tuberkulose auch ohne Bazillenbefund und ohne Tuberkel als eventuelle Mitursache in Betracht ziehen. Bei der Häufigkeit der Tuberkulose ist wohl ein zufälliges Zusammentreffen beider Krankheiten wahrscheinlicher. Bei vielen Fällen, so auch bei den unsrigen, sprach absolut nichts für Tuberkulose; auch war die Pirquetsche Probe bei beiden Geschwistern negativ. Des großen Milztumors wegen wurde natürlich auch an *Malaria* gedacht, doch ohne jeglichen positiven Plasmodiennachweis. Bei unseren Fällen fällt diese Ätiologie aus naheliegenden Gründen weg, abgesehen davon, daß die Eltern nie in einer Malariagegend weilten. Auch an toxische Ursachen eventuell alimentärer Natur wurde gedacht, doch ohne über Hypothesen hinauszukommen.

Auffallend ist, daß weitaus die Mehrzahl aller Fälle beim *weiblichen Geschlecht* beobachtet wurde; bei meinen Beobachtungen handelt es sich das eine Mal um einen Knaben, das andere Mal um ein Mädchen.

Besonders typisch ist das *familiäre Auftreten* der Krankheit, und zwar nur in einer Generation; auch unsere beiden Fälle waren Geschwister. Nur in einem Falle soll Vater *und* Kind an der Krankheit gelitten haben, wobei aber die Diagnose pathologisch-anatomisch nicht bestätigt ist. Es sind Familien bekannt, in denen 4 Geschwister die Krankheit hatten und nur 2 Geschwister gesund blieben, zum Teil nur klinisch beobachtet. Häufig liest man in den Anamnesen, daß Geschwister von obduzierten Fällen eine große Milz hatten. Daß nur 1 Kind in der Familie oder das einzige Kind an Splenomegalie erkrankt, ist ebenfalls beschrieben, so z. B. in den Fällen *Risel, Gerstl, Rusca, Stamm* und *Fahr*.

Wann die Krankheit beginnt, ist schwer zu sagen. In Anbetracht des familiären Auftretens, der Beobachtungen bei Kindern und ganz besonders bei Säuglingen ist es wohl möglich, daß die Krankheit, wenn auch nicht klinisch, so doch *pathologisch-anatomisch* als *kongenital* bezeichnet werden darf. In *klinischer Beziehung* dürfte der *Beginn* bei unseren beiden

Fällen zirka *in den 5. Lebensmonat* verlegt werden. Der von *Rusca* beschriebene Säugling entwickelte sich gut bis zum 6. Monat, und beim Falle *Gerstl* wurde ebenfalls mit 6 Monaten eine Milz- und Leberschwellung konstatiert.

Eingangs wurde schon erwähnt, daß nach früheren Beobachtungen die Krankheit einen auffallend langsamen, durch Jahre sich hinziehenden Verlauf nahm. *Niemann* berichtet im Jahre 1914 im „Jahrbuch für Kinderheilkunde" über einen bei einem 17 Monate alten Mädchen zur Obduktion gekommenen Krankheitsfall unter dem Namen „ein unbekanntes Krankheitsbild", der meiner Ansicht nach mit ziemlicher Sicherheit als Gauchersche Krankheit aufgefaßt werden darf. Er glaubt den Morbus Gaucher trotz vorhandener „großer Zellen" in der Milz wegen des jungen Alters der Patientin, wegen des raschen Verlaufes und des Fehlens eines familiären Auftretens ausschließen zu müssen, Argumente, welche, wie die verschiedenen Säuglingsfälle beweisen, nicht gegen Gauchersche Krankheit sprechen.

In *symptomatischer* Hinsicht steht, wie der Name der Krankheit schon andeutet, ein erheblicher *Milztumor* im Vordergrunde. Das Gewicht der Milz betrug in einem Falle 8 kg. In unserem zweiten Falle reichte die Milz bis fast zur linken Leiste herab. Die Milz resp. ihre Ränder fühlen sich hart, derb an, im Gegensatz zur mehr teigigen Konsistenz bei Leukämie.

Bei einem unserer Fälle wurden mehrere zirka bohnengroße *Nebenmilzen* gefunden, die eine in der Nähe der Milz, eine andere weit entfernt im Abdomen. Es ist das vielleicht ein zufälliger Nebenbefund, der mit der Krankheit nichts zu tun hat, um so mehr, da nach *Hirschfeld* gerade bei Kindern relativ häufig Nebenmilzen angetroffen werden. *Albrecht* beobachtete 400 Milzen bei einem Falle. Immerhin sei erwähnt, daß beim ersten von *Gaucher* beschriebenen Falle ebenfalls eine Nebenmilz vorhanden war.

Ferner gehört zum Krankheitsbild ein *Lebertumor*, der weniger große Dimensionen annimmt als derjenige der Milz. Die Konsistenz ist, soviel ich nach einem meiner Fälle aussagen kann, weniger derb als bei der Milz. Auch *Fahr* und *Stamm* beobachteten einen weicheren Leber- und einen derberen Milztumor.

Aszites scheint nach weitaus der Mehrzahl der Fälle kein Symptom der Krankheit zu sein. Einmal wurde etwas hämor-

rhagischer Aszites gefunden, ferner bei einem von *Risel* zitierten Falle 150 ccm klare, gelbe Flüssigkeit. Auch beim *Niemann*schen Falle, wenn derselbe als Gaucher bezeichnet werden darf, ist etwas Aszites notiert.

In den meisten Fällen ist von einer *Hautverfärbung* die Rede. Die Haut wird bronzefarben, graugelb, gelbbraun, subikterisch und einige Male direkt ikterisch genannt. Auch ohne Arsentherapie wurde Braunfärbung konstatiert. Bei unserem zweiten Falle war die Gesichtshaut blaßgelb, etwas bräunlich, die Dorsalseite der Finger am Endglied deutlich braun pigmentiert.

In den Krankengeschichten der Erwachsenen ist fast regelmäßig von *Blutungen* der verschiedensten Art die Rede. Besonders häufig werden Epistaxis und Zahnfleischblutungen erwähnt, ferner Hämorrhagien unter die Haut an Armen und Beinen; in einem Falle wurden Blutaustritte in den Oberschenkelmuskeln angetroffen. Außer einmaligem Brechen von etwas Blut wurden bei unseren Fällen keine Blutungen beobachtet, wenn nicht die bei der Sektion des Mädchens gefundenen rotgelben Auflagerungen über dem linken Tentorium cerebelli hierher zu rechnen sind. Vielleicht aber handelt es sich nur um Reste veränderten Blutfarbstoffes als Folge eines bei der Geburt entstandenen leichten Tentoriumrisses. Immerhin findet sich im Sektionsbericht des von *Fahr* und *Stamm* beobachteten Falles ebenfalls Pachymeningitis haemorrhagica notiert.

Von zahlreichen Fällen liegen genaue *Blutuntersuchungen* vor. Was zunächst die roten Blutkörperchen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß bei den Erwachsenen die Zahl meist der Norm entspricht. Alle Fälle mit verminderter Erythrozytenzahl betreffen Kinder mit Ausnahme eines von Gaucher beschriebenen Falles. Bei einem 3jährigen Kinde wurden 2 100 000 gezählt, bei einem 11monatigen 3 160 000; bei einem 7 Monate alten Kinde wurde das Blut normal befunden. Beim Mädchen unserer Fälle wurden zuerst 4 016 000 Erythrozyten gezählt, was für Säuglinge fast noch der Norm entspricht (4,1—5,2 Mill. normal), 3 Wochen später nur noch 3 488 000.

Die Hämoglobinwerte schwanken bei Erwachsenen zwischen 65 und 95%; bei Kindern habe ich nur 3 diesbezügliche Angaben gefunden, bei welchen das Hämoglobin 40%, 35% und 30% betrug, beim letzten Falle ante mortem sogar nur 18%. Unser zweiter Fall zeigte zuerst 62%, nachher 56,5%.

In bezug auf die weißen Zellen wurde bei Morbus Gaucher häufig eine erhebliche Leukopenie konstatiert. Es finden sich bei Erwachsenen Zahlen wie 3500, 1300, einmal sogar nur 800, während bei Kindern die Zahlen sich meist innerhalb der normalen Grenzen bewegen; nur einmal wurden 5800 gezählt bei einem 3 jährigen Kinde; bei unserem Falle zuerst 11 800, nach 3 Wochen 9600 (normale Werte beim Säugling 8—13 000). Daß gerade bei Säuglingen die Zahl der weißen Zellen nicht vermindert ist, läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß eine Leukopenie wegen des raschen Krankheitsverlaufes nicht zustande kommen kann. Hie und da wurde eine Verminderung der Neutrophilen, zeitweise der Lymphozyten beobachtet.

Folgende Zusammenstellung zeigt die Verteilung der einzelnen Zellen im weißen Blutbilde beim Falle *Rusca* (11 Monate alt), beim zweiten unserer Fälle verglichen mit den normalen Zahlen beim Säugling nach *von Pfaundler*.

	Fall Rusca	Eigene Beobachtung	Normale Zahlen (nach *v. Pfaundler*)
Neutrophile	40 %	26 % 40 %	27—36 %
Monozyten	14 %	3,2 % 3,6 %	9—15 %
Lymphozyten	46 %	69,2 % 55,6 %	50—55 %

In bezug auf die niederen Monozytenzahlen beim eigenen Falle im Vergleich zu den angegebenen Normalzahlen erfahre ich durch Dr. *E. Bernoulli*, der die Blutuntersuchung vorgenommen hat, daß er, gestützt auf ein großes Material in Basel, gewohnt ist, bedeutend kleinere Zahlen für Monozyten bei Kindern zu finden als z. B. *von Pfaundler*. Im übrigen darf das weiße Blutbild als annähernd normal bezeichnet werden.

Bei zwei Gaucher-Fällen wurde die Zahl der Thrombozyten das eine Mal wenig, das andere Mal wesentlich vermindert gefunden, eine Erklärung für die Entstehung der beobachteten Blutungen. Die Blutplättchen waren bei unserer Beobachtung schätzungsweise nicht vermindert.

Summa summarum findet man bei Morbus Gaucher häufig ein ganz normal zusammengesetztes Blut, hie und da besonders gegen das Ende der Krankheit eine zunehmende sekundäre Anämie, bei Erwachsenen häufig eine Leukopenie.

Da pathologisch-anatomisch auch im *Knochenmark* Veränderungen gefunden werden, darf es nicht wundernehmen,

daß mehrmals die Knochen, besonders das Sternum, druckempfindlich waren. Daß die Empfindlichkeit bei Berührung beim zweiten unserer Fälle von den Knochen ausgelöst wurde, sei nur vermutungsweise ausgesprochen.

Der *Urin* war, soweit erwähnt, ohne Besonderheiten; bei unseren Beobachtungen wurde eine leichte Opaleszenz, keine Leukozyten, keine Zylinder konstatiert.

Charakteristisch bei Erwachsenen ist die *Fieberlosigkeit*, während beim von *Gerstl* beschriebenen Säuglingsfalle mäßiges Fieber konstatiert wurde. Auch bei größeren Kindern ist sub finem Fieber gemessen worden. Auch meine beiden Patienten wiesen bald nach Beginn der klinischen Symptome subfebrile bis leicht febrile Temperaturen auf und hatten beide ante mortem hohes Fieber.

Bezeichnend für die Krankheit bei Säuglingen scheint ein *schlechtes Gedeihen* im Anfangsstadium zu sein ohne nachweisbare Ursache trotz reichlichen Kalorienangebotes und guten Stühlen, ferner später *dyspeptische* Erscheinungen; so mußte wie bei unseren beiden Kindern auch beim *Gerstl*schen Falle zeitweise mit Eiweißmilch ernährt werden. Daß beim schweren, progredienten Krankheitsbilde die Ernährung der appetitlosen Säuglinge eine schwierige Aufgabe für den behandelnden Arzt darstellt, dürfte ohne weiteres einleuchten.

Für die verschiedenen Symptome von seiten des *Nervensystems*, welche bei meinen beiden Patienten sehr ausgeprägt waren, habe ich bei den publizierten Fällen so viel wie nichts gefunden. Einzig bei dem von *Rusca* beschriebenen 11 Monate alten Knaben ist von einer Muskelhypertonie die Rede, wie sie bei unseren beiden Fällen anchweisbar war. Nirgends habe ich etwas finden können von gesteigerten Reflexen, besonders Patellarsehnenreflexen, wie sie bei unseren Kindern so deutlich waren. Einzigartig für unsere Fälle sind die laryngospasmusartigen Anfälle einerseits sowie der in Paroxysmen auftretende spastische Reizhusten andererseits, ferner eine zeitweilige Fontanellenspannung beim einen Säugling sowie mehrmals beobachtete Nackensteifigkeit bei beiden Geschwistern. Welcher Zusammenhang zwischen der Gaucherschen Splenomegalie und diesen nervösen Symptomen besteht, ist schwer zu sagen. Vielleicht handelt es sich um Drucksymptome, ausgelöst durch den bei beiden Sektionen nachzuweisenden Hydrocephalus externus.

Die Diagnose konnte in den meisten, so auch bei unseren

Fällen erst post mortem durch die mikroskopische Untersuchung der Milz mit Sicherheit gestellt werden, in einigen Fällen aus der intra vitam zwecks Therapie extirpierten Milz. In einem Falle konnte durch die Untersuchung einer per laparotomiam gewonnenen Nebenmilz die Krankheit aufgeklärt werden. Auch wurde intra vitam die Milz punktiert, in einem Falle sogar durch Harpunierung ein kleiner Milzzylinder gewonnen, welcher gehärtet wurde und mikroskopisch die für Morbus Gaucher typischen Veränderungen zeigte. *Herm. Moro* hat, soviel ich aus der Literatur ersehe, bei zwei Geschwistern im Verlaufe der Krankheit schon die Diagnose auf Morbus Gaucher gestellt, bei welchen aber die Bestätigung durch die Obduktion noch aussteht. Diese Fälle könnten eventuell zu dem von *Lange* und *Shippers* beschriebenen Krankheitsbilde gehören; diese fanden bei mehreren Geschwistern derselben Familie die klinischen Symptome der Gaucherschen Splenomegalie; in zwei exstirpierten Milzen wurden jedoch die sogenannten Gaucherzellen vermißt.

Differentialdiagnostisch in klinischer Hinsicht kommen zunächst die bei Besprechung der Ätiologie schon gestreiften Krankheiten in Betracht. Lues kann durch den negativen Wassermann ausgeschlossen werden, Tuberkulose für die meisten Fälle allein schon durch den fieberlosen Verlauf, negativen Pirquet, bei unseren Patienten ferner durch das Fehlen jeglicher Infektionsquelle bei gesunden Eltern und sorgfältigster Pflege von Geburt an. Gegen Malaria spricht unter anderem die Temperaturkurve und das Fehlen von Plasmodien im Blute. Nicht in Betracht kommen nach dem Blutbefunde die perniziösen Anämien sowie alle leukämischen Prozesse. Da bei Morbus Gaucher Drüsenschwellungen fehlen, kommt auch die Pseudoleukämie *Cohnheim-Pinkus* wenig in Erwägung. Die kindlichen Fälle von Splenomegalie Gaucher haben mit der Jaksch-Hayemschen Anämie in klinischer, nicht in pathologisch-anatomischer Beziehung einige gleiche Symptome, so der große Milz- und Lebertumor und die Blässe; doch geht letztere Krankheit immer mit starker Rachitis und auch Lymphdrüsenschwellungen einher; ferner ist die Zahl der roten Blutkörperchen dabei stark herabgesetzt; es finden sich viele Normoblasten und Megaloblasten und meistens eine Vermehrung der Leukozyten. Auch geht die Krankheit meist in Heilung über.

Während der *Verlauf* der Splenomegalie Gaucher bei Erwachsenen ein sehr protrahierter, relativ gutartiger, wenn auch

progredienter ist, wobei die Patienten sehr häufig nach vielen Jahren erst an einer interkurrenten Krankheit zugrunde gehen, scheint bei Säuglingen nach den bisherigen Mitteilungen die Krankheit akut zu verlaufen und in einigen Monaten, beim einen unserer Fälle in 2½, beim anderen in 3½ Monaten zum Exitus zu führen. Beim Falle *Niemann*, der wahrscheinlich auch zur Gaucherschen Krankheit gehört, wurde mit 2 Monaten schon ein Milztumor konstatiert, während der Tod erst mit 17 Monaten eintrat.

Eine erfolgreiche *Therapie* ist bis jetzt nicht bekannt. Arsen hat versagt. Mehrfach wurde die Splenektomie ausgeführt, doch meist ohne Erfolg. In einem von *Kraus* beschriebenen Falle ist angegeben, daß 9 Monate nach der Milzexstirpation die Patientin frei von krankhaften Erscheinungen gewesen sei; ob die Besserung resp. Heilung angehalten hat, entzieht sich der Beobachtung. Daß die Splenektomie kaum Dauerresultate erzielen dürfte, scheint mir deshalb plausibel, weil die Krankheit nicht nur in der Milz, wie wir bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Verhältnisse sehen werden, liegt, sondern im ganzen lymphatisch-hämatopoetischen System.

Während die Krankheit in klinischer Beziehung keine sicheren pathognomonischen Symptome hat, so kann dagegen in *pathologisch-anatomischem Sinne* aus der mikroskopischen Untersuchung verschiedener Organe die Diagnose absolut sicher gestellt werden. *Das Typische der Krankheit besteht in zahlreichen 20—80 μ großen, runden oder polyedrischen Zellen*, die man *„Gaucherzellen“* zu nennen pflegt, welche man vor allem in der Milz findet; ihr Protoplasma ist schwer färbbar; sie enthalten einen oder mehrere besser färbbare Kerne; sie sind oft abgeplattet, haben zum Teil Fortsätze und verdrängen stark das Milzgewebe; sie enthalten oft rote Blutkörperchen und Pigment, wodurch die Anämie und eigentümliche Pigmentierung vieler Patienten eine gewisse Erklärung finden. Während *Gaucher* die Zellen für epithelialen, *Bovaird* für endothelialen Ursprungs hält, sind in neuerer Zeit Pathologen wie *Schlagenhaufer*, *Pick* und mit einer kleinen Reserve auch *Risel* der Ansicht, daß sie aus dem retikulären Gewebe entstehen. *Knox* konnte Lipoide in den Zellen nachweisen, was *Schlagenhaufer* und *Pick* nie gelungen ist. Diese Gaucherzellen werden nun oft auch in der Leber, in den Lymphdrüsen und im Knochenmark gefunden, so auch im zweiten unserer Fälle.

Vereinzelt sind sie in den Lymphfollikeln des Darmes, in der Thymus und in der Schilddrüse gesehen worden. Im Blute waren sie nie zu finden; dagegen wurde von *Eppinger* ein vermehrter Cholesteringehalt im Blute konstatiert, von anderen Autoren nicht bestätigt. Die Knochenbälkchen einiger der Brustwirbel waren durch Gaucherzellen in einem Falle derart atrophisch geworden, daß ein Gibbus sich bildete.

Zum Nachweis der Gaucherzellen müssen die Organe bald nach dem Tode untersucht werden, worauf *Risel* aufmerksam macht. Dadurch wird es erklärlich, weshalb beim ersten unserer Fälle, der erst am dritten Tage nach dem Tode seziert wurde, die Gaucherzellen von Professor *Hedinger* zwar vermutet wurden, aber nicht mit absoluter Sicherheit als solche diagnostiziert werden konnten. Die übrigen Befunde bei der Sektion lassen wohl trotzdem beim ersten Falle keine Zweifel mehr aufkommen, daß es sich um einen Morbus Gaucher gehandelt hat, besonders mit Rücksicht auf die sichere Diagnose beim zweiten Geschwister.

Auf alle weiteren Detail- und Streitfragen in mikroskopisch-histologischer Beziehung will ich nicht näher eintreten, da sie in das Gebiet des pathologischen Anatomen gehören. Ich darf darauf hinweisen, daß Professor *Rößle* seinen Jenenser und unseren Baseler Fall zu publizieren gedenkt.

Vielleicht werden mit der Zeit Mittel und Wege gefunden, um die Diagnose schon intra vitam sicherer zu stellen, wenn einmal eine größere Zahl von Krankheitsbildern bekannt und beschrieben ist. Die Krankheit ist möglicherweise nicht so selten, wie es nach der Literatur zu schließen den Anschein hat. Durch viele Einzelbeobachtungen gelingt es vielleicht später, in das in vieler Beziehung noch so dunkle Krankheitsbild etwas Licht zu werfen.

Literaturverzeichnis.

Aiello, G., Arch. di path. e clin. med. Bologna 1921/22. 411—420. — *Bovaird*, Amer. Journ. of the med. sc. 1900. — *Brill*, Amer. Journ. of the med. sc. April 1901. — *Derselbe*, Proceeding of the New York path. Society. 1904. — *Brill, Mandelbaum* und *Libmann*, Amer. journ. of the med. sc. 1905. — *Bruhl*, Gaz. des hôp. T. 54. 1892. — *Barát Irène*, Fol. haemat. J. T. Arch. Bd. 26. — *Collier*, Transact. of the path. soc. of London. 1895. — *Debove, M.*, Société méd. des Hôpitaux. La sem. méd. 1892. — *Eppinger* (und *Ranzi*), Encycl. d. klin. Med. 1920. Springer. — *Fahr* und *Stamm*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XXVI. Heft 2. 1923. — *Foot, N.*, *Chandler* und *William, E.*, *Ladd*, Amer. journ. of dis. of children. Bd. 21. No. 5. — *Gaucher*, Thèse de Paris. 1882.

— *Derselbe,* La France méd. 1892. — *Gerstl,* Arch. f. Kinderh. 69. Bd. H. 5. — *Harris* und *Herzog,* Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 59. 1901. — *Hirschfeld,* Enzyklop. d. klin. Med. 1920. Springer. — *Josselin de Jong, R. de,* Beitr. zur path. Anat. Bd. 69. 1921. — *Kraus, Erik Joh.,* Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitut. Bd. 7. H. 3—4. 1920. — *Knox, J. H. M., Wahl, Z. H. R,,* und *Schmeißer, H.,* Bull. of John Hopkins Hosp. 27. 1916. — *de Lange, Cornelia,* und *Shippers, J. C.,* Jahrb. f. Kinderh. 36. 1917. — *Levy, Louis Henry,* New York med. journ. Bd. 113. No. 12. — *Lippmann, H.,* Med. Kl. 1922. Nr. 51. — *Marchand,* M. med. Wschr. 1907. Nr. 22. — *Mills, H., Brooker, Eugène J. Asnis* and *W. Wayne Babcock,* New York med. journ. Bd. 113. Nr. 12. — *Moro, Herm.,* Wien. med. Wschr. Jahrg. 72. Nr. 24. — *Niemann, Alb.,* Jahrb. f. Kinderh. 79. 29. Bd. H. 1. 1914. — *Osler,* Amer. journ. of the med. sc. 1900. — *Picoù* und *Ramond,* Arch. de méd. Exp. T. VIII. 1896. — *Pick, L.,* Med. Kl. 1922. Nr. 44. — *Pentmann, J.,* Frankf. Ztschr. Bd. XVIII. Heft 1. — *Risel, W.,* Zieglers Beitr. 1909. 46. — *Rusca Carlo Lamberto,* Haematologica. Bd. 2. H. 3. 1921. — *Reuben,* Amer. journ. of dis. of children. 8. 336. 1914. — *Schlagenhaufer, Friedr.,* Virch. Arch. 187. 1907.

XIX.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktion: Prof. *E. Feer*].)

Klinische Testikelmessungen bei Kindern.

Von

Dr. H. REICH,

Assistent an der Klinik.

Über die Größenverhältnisse der Testikel im Kindesalter existieren bis heute fast gar keine Angaben. Diese Frage war eigentlich niemals Gegenstand systematischer Untersuchungen. In der Literatur heißt es bei Beschreibung der männlichen Geschlechtsdrüsen gewöhnlich nur, daß dieselben gut oder unterentwickelt sind. Diese Angaben sind aber sehr subjektiv, und entbehren daher eines bestimmten wissenschaftlichen Wertes. Bei gewissen Krankheiten, wir erwähnen z. B. Kretinismus, Dystrophia adiposo genitalis und Mongoloide Idiotie, wird darauf hingewiesen, daß die Hoden unterentwickelt seien. Erst dann, wenn wir die normalen Werte kennen, wird es uns möglich sein, bei bestimmten Erkrankungen objektiv zu sagen, ob und in welchem Maße die Testikel vergrößert oder verkleinert sind. Dann werden wir umgekehrt aus der verschiedenen Größe derselben gewisse Rückschlüsse auf die einzelnen Krankheiten ziehen können. Es scheint uns daher von Wichtigkeit, durch ausgedehntere Messungen ein Urteil über die normale Größe des Testikels zu erhalten und dieselbe in einem bestimmten zahlenmäßigen Werte auszudrücken. Über *klinische Messungen* der Hoden ist uns in der Literatur nichts bekannt. Dies mag zum großen Teil damit zusammenhängen, daß bei solchen Bestimmungen bedeutend mit äußeren Schwierigkeiten zu rechnen ist. Die wenigen Angaben in den *Vierordt*schen Tabellen, die acht Messungen, die von *Schwann* ausgeführt wurden und die Werte, wie sie *Gundobin* nach *Wedensky* angibt, beziehen sich alle auf den toten Hoden. Diese Untersuchungen sind etwas zu wenig umfangreich, als daß ihre Resultate als endgültige Standardzahlen betrachtet werden könnten. Zudem

scheint es uns für die klinische Diagnostik und Bewertung wichtiger, wenn wir klinische Normalzahlen besitzen. Es ist im vornherein zu verstehen, daß die klinisch gefundenen Maße nicht genau mit denjenigen am pathologisch-anatomischen Präparat übereinstimmen können. Wir haben in einzelnen Fällen Gelegenheit gehabt, die klinisch konstatierten Maße bei zur Autopsie gelangten Knaben zu vergleichen. Es zeigte sich, daß beim einzelnen Individuum die Werte in vivo von denen an der Leiche etwas differierten, daß aber die pathologisch-anatomischen Maße den klinischen Befunden immer in nahezu demselben Verhältnis entsprachen.

Klinisch ist es unmöglich das Gewicht des Testikels zu gewinnen, welches uns den sichersten und genauesten Größenwert geben würde. Wir müssen uns daher mit den uns zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln begnügen. Wir haben eine möglichst einfache Methode angewandt die, kurz zusammengefaßt, folgendermaßen ausgeführt wurde: Zur Messung bedienten wir uns einer Schublere. Zuerst wird der Hoden im Skrotum durch Betastung aufgesucht, dann zwischen linkem Daumen und linkem Zeigefinger in der Hilusgegend fixiert. Die Skrotalhaut wird so gut als möglich über das Organ angespannt, so daß dasselbe ganz nahe an die Oberfläche zu liegen kommt, und dadurch eine geringe Gewebeschicht des Skrotums mitgemessen wird. Mittels der Schublere, die von der rechten Hand geführt wird, bestimmt man zunächst die Längsachse. Dabei muß genau darauf geachtet werden, daß der Hoden gut in der linken Hand fixiert bleibt und der Druck, mit welchem die beiden Branchen der Schublere an die Pole des Organs angelegt werden, bei jeder Messung konstant bleibt, sonst ist eine gewisse Kompression des Testikels, d. h. eine Veränderung im Sinne der Verkürzung der Längsachse und einer Verbreiterung nicht ausgeschlossen. Etwas leichter ist dann die Dicke zu bestimmen, weil eine Kompression in dieser Dimension viel weniger möglich ist. Der Hoden ist ein annähernd walzenförmiges Gebilde, bei dem also Breite und Dicke ungefähr denselben Wert besitzen. Klinisch ist es nicht möglich, die Breite zu bestimmen. Da aber der Testikel sozusagen immer dieselbe Form hat, so verläuft die Breite gewöhnlich proportional den beiden meßbaren Dimensionen. Somit geben uns die zwei bestimmbaren Maße einen Wert, der zur Vergleichung der Meßresultate genügt.

Auf die beschriebene Weise ist es gelungen, die Fehler-

quellen möglichst gering zu gestalten. Immerhin haben wir mit mehreren Faktoren zu rechnen, die einen Einfluß auf das Meßresultat ausüben, und uns die Technik manchmal erschweren können. Die Zahl, die wir an der Schublere ablesen, schließt neben dem reinen Hodenmaß zweimal die Dicke der Skrotalwand in sich. Dieser Faktor ist aber einer konstanten Größe gleichzusetzen, sofern der Testikel immer genau gleich fixiert und die Haut mit derselben Intensität darüber gespannt wird. Allerdings verhält sich das Skrotum nicht immer gleich; die Haut ist manchmal geschrumpft, fühlt sich ziemlich derb an und ist dann vielleicht für die Messung etwas dicker anzunehmen, als dann, wenn das Skrotum schlaff ist. Durch die beschriebene Technik, vor allem durch die gleichmäßige Anspannung der Haut durch die Messung wird der Unterschied so klein, daß er vernachlässigt werden kann. Manchmal macht das Auffinden des Organs im Skrotalsack bei den Säuglingen gewisse Schwierigkeiten. Der Hoden ist bisweilen noch im Leistenkanal geblieben, hier manchmal als flache Vorwölbung sichtbar; aber ohne daß wir von typischer Dystopie reden können. Er läßt sich in diesen Fällen durch Streichen gut nach unten ins Skrotum oberflächlich unter die Haut bringen und so für die Messung genügend zugänglich machen. Bei dieser Gelegenheit möchten wir bemerken, daß wir den Kryptorchismus nicht so häufig bei den Kindern gefunden haben, wie gewöhnlich angenommen wird und die Literatur mitteilt. Nach genauem Suchen und Abtasten findet man meistens den zuerst noch nicht aus dem Inguinalkanal ausgetreten geglaubten Hoden im oberen Teile des Skrotalsackes. Solche Verhältnisse sind besonders dann vorhanden, wenn die Skrotalhaut stark geschrumpft ist, und das Skrotum stark nach oben an die Peniswurzel angezogen ist. In diesen Fällen ist es manchmal schwierig, die kleinen Hoden genau abzumessen.

Trotz dieser besprochenen Schwierigkeiten sind nach Aneignung einer gewissen Übung die Meßresultate auch bei mehrmaliger Kontrolle gleich oder bis auf einzelne Millimeter genau ausgefallen. Das zeigt sich am besten in der zuerst angelegten Tabelle, die aus äußeren Gründen nicht im Drucke erscheinen kann. Bei diesen Untersuchungen müssen wir bei älteren Knaben, besonders dort, wo das Schamgefühl schon ziemlich ausgebildet ist, mit gewisser Vorsicht vorgehen. Man hat in hohem Grade mit diesem psychischen Moment zu rechnen, wenn wir bei so ausgedehnten Messungen nicht das eine

oder andere Mal auf Schwierigkeiten stoßen wollen. Es mag dies vielleicht einer der Hauptgründe gewesen sein, daß bis heute keine solchen Untersuchungen bekannt sind. Wir haben darum vom Spielalter an immer darauf Wert gelegt, die direkte Hodenuntersuchung zu vermeiden, und derselben die Allgemeinuntersuchung vorangehen zu lassen, um dann unbemerkt, so quasi als selbstverständlich zur Erhebung des Status gehörend, auf die Messung der Testikel überzugehen. Dieses Vorgehen war auch deshalb praktisch und angezeigt, weil in jedem Fall Alter, Gewicht, Länge und Ernährungszustand registriert wurden und auf Allgemeinentwicklung und sekundäre Geschlechtsmerkmale geachtet wurde.

Was das Material anbelangt, so war dasselbe zuerst ein ungesichtetes, d. h. die Knaben wurden der Reihe nach, wie sie auf der Klinik lagen, untersucht. Die Werte, wie sie Tabelle 1 angibt, sind auf dieser Grundlage entstanden zu denken. Erst später, nachdem wir uns dann ein Urteil über die normale Größe gebildet hatten, haben wir im speziellen geprüft, wie sich die Masse bei gewissen Krankheiten verhalten.

Tabelle 1.

Alter	Anzahl der untersuchten Knaben	Durchschnittsgröße der Testikel l. Länge	l. Breite	r. Länge	r. Breite	Alter	Anzahl der untersuchten Knaben	Durchschnittsgröße der Testikel l. Länge	l. Breite	r. Länge	r. Breite
0–1 Mon.	6	1,5	0,7	1,6	0,8	1–2 Jahre	28	1,7	0,8	1,7	0,9
1–2 „	7	1,6	0,8	1,6	0,8	2–3 „	13	1,6	0,9	1,6	0,8
2–3 „	11	1,6	0,8	1,6	0,8	3–4 „	10	1,6	0,8	1,7	0,8
3–4 „	7	1,6	0,8	1,6	0,8	4–5 „	5	1,6	0,8	1,6	0,8
4–5 „	4	1,7	0,8	1,7	0,8	5–6 „	6	1,7	0,9	1,7	0,8
5–6 „	6	1,7	0,8	1,7	0,8	6–7 „	14	1,7	0,9	1,7	0,9
6–7 „	4	1,6	0,8	1,6	0,8	7–8 „	11	1,7	0,8	1,7	0,8
7–8 „	5	1,6	0,8	1,6	0,8	8–9 „	13	1,5	0,9	1,6	0,8
8–9 „	5	1,6	0,8	1,6	0,8	9–10 „	8	1,7	0,9	1,7	0,9
9–10 „	4	1,6	0,8	1,6	0,8	10–11 „	11	1,7	0,9	1,7	0,9
10–11 „	5	1,6	0,8	1,6	0,8	11–12 „	8	1,9	0,9	2,0	1,0
11–12 „	7	1,6	0,9	1,6	0,9	12–13 „	7	2,3	1,2	2,3	1,2
						13–14 „	6	2,8	1,4	2,8	1,4
						14–15 „	6	2,8	1,4	2,9	1,5
						15–16 „	4	3,5	2,0	3,6	2,0

Die Größenverhältnisse der Testikel im Kindesalter werden durch obige Tabelle veranschaulicht. Im ganzen wurden 221 Knaben untersucht und 426 Testikel gemessen. Diese nicht

korrespondierende Zahl ergibt sich daraus, daß vereinzelte Individuen Kryptorchismus oder Hydrozele aufwiesen. Nicht inbegriffen sind in dieser Tabelle die Masse von solchen Knaben, die an den Krankheiten litten, auf deren Verhältnisse wir später eintreten werden. Wir sehen, daß die Durchschnittsmaße bis zum elften Lebensjahre auffallend wenig voneinander differieren. Wir haben somit schon beim Säugling dieselbe Hodengröße wie bei einem zehnjährigen kräftigen, gut entwickelten Knaben. Dabei betonen wir, daß die ursprünglichen Werte, wie sie bei der Messung notiert wurden, fast immer dem Durchschnittswert entsprachen, und nur in ganz vereinzelten Fällen höchstens 2—3 mm von demselben differierten. Wir können daher annehmen, daß in den ersten elf Jahren die Hodengröße sozusagen dieselbe ist. Der Testikel zeigt somit in dieser ersten Lebensperiode gar kein Wachstum. Erst nach ungefähr dem elften Lebensjahre nehmen die Maße zu, um zwischen dem 15.—16. Jahre die Größe des geschlechtsreifen Hodens zu erreichen. Der Beginn des Wachstums tritt bei den einzelnen Individuen nicht immer genau zu derselben Zeit ein, die Variationsbreite aber beträgt selten mehr als ein Jahr. Wir wollen hier einen beobachteten Fall erwähnen, der ein abweichendes, aber um so interessanteres Resultat zeigte. Es betrifft einen 2½jährigen Knaben mit einem Gewicht von 15 570 g und einer Länge von 91 cm. Die Hodenmaße betrugen 2,5 : 1,3 cm. Auch der Penis war stärker entwickelt, als wir sonst zu beobachten pflegten. Sonst aber zeigte der Knabe keine pathologischen Veränderungen irgendwelcher Art. Auch das Röntgenbild des Schädels war normal. Leider konnten wir nicht genau eruieren, ob der Vergrößerung der Genitalien eine entsprechend verfrühte Funktion (Erektion, Onanie) entsprach, da wir den Knaben nur zweimal in der Poliklinik sahen.

Es ist allgemein bekannt, daß das Längenwachstum mit der Entwicklung der Geschlechtsdrüsen im Zusammenhang steht. Mit der beendeten Pubertät ist auch der Verschluß der Epiphysenfugen vorhanden. Wir können somit erwarten, daß bei frühzeitiger Reife der Testikel auch das Längenwachstum früher aufhört, resp. schneller vor sich gegangen ist. Wir konnten bis zum elften Jahre keine Beziehung zwischen Längenwachstum und Testikelgröße konstatieren. Wie wir schon vorher erwähnt haben, war dieselbe eine annähernd konstante, während die Länge der Knaben oft ziemliche Differenzen zeigte. So haben wir beobachtet, daß z. B. ein Knabe von sieben

Jahren, der seine Altersgenossen an Länge um 5—10 cm übertrifft, dennoch genau dieselben Hodenmaße aufweisen kann. Aber auch nach dem elften Jahre, also nach Eintritt des Hodenwachstums ist der Zusammenhang zwischen letzterem und der Skelettentwicklung schwierig zu beurteilen. Um hier noch wertvollere Resultate zu erreichen, müßte man bei ein und demselben Individuum in bestimmten Abständen, z. B. alle Jahre einmal, die Maße der Körperlänge wie des Hodens kontrollieren.

Wenn wir uns ein richtiges Bild über die Größen- und Wachstumsverhältnisse der kindlichen Testikel machen wollen, so müssen wir als Folgerung der vorher beschriebenen Resultate zwei Perioden unterscheiden. Diese sind prinzipiell verschieden voneinander. In der ersten Etappe ist der Hoden ein Gebilde, das sich wie ein Anhängsel verhält. Er befindet sich in einem Ruhestadium, macht keine Entwicklung durch und nimmt an der Allgemeinentwicklung keinen Anteil. Anders sind die Verhältnisse später im Entwicklungsstadium des Testikels, unter dem wir die Zeit vom ersten Beginn des Hodenwachstums bis zur voll ausgebildeten Geschlechtsreife verstehen. In diesem Zeitabschnitt verliert die Größe des Organs ihre fast gesetzmäßige Konstanz, wie wir sie in der Ruheperiode gefunden haben, in welcher eine Korrelation zwischen Hodengröße einerseits und Längenwachstum und konstitutionellen Erkrankungen andererseits zum mindesten klinisch nicht nachzuweisen ist. Erst mit Eintritt der Entwicklungsperiode ist es gerechtfertigt, bei einem Individuum von unterentwickelten oder gut entwickelten Geschlechtsorganen zu sprechen. In dieser Periode zeigt sich sehr bald die verschiedenartige Entwicklung. In einem Falle tritt dieselbe zur beschriebenen Zeit ein und führt durch relativ langsames Wachstum im 16. Jahre zur Geschlechtsreife; im zweiten Fall fällt der Beginn der Entwicklung in die gleiche Zeit; aber durch das raschere Wachstum des Organs wird der Knabe schon mit 14 Jahren geschlechtsreif. Bei einer dritten Gruppe von Knaben ist der Beginn der Entwicklung auf etwas später verschoben, durch schnelles Wachsen aber können die Hoden mit 16 Jahren doch vollständig ausgebildet sein. Wir sehen somit, daß die Entwicklungsmöglichkeiten der Testikel in dieser Periode verschieden sind, und daß wir bei den einzelnen Individuen desselben Alters differente Größenwerte erhalten.

In der Literatur spricht man viel von infantil ausgebildeten

Genitalien, die bei gewissen Konstitutionskrankheiten als mehr oder weniger typisch beschrieben werden. Was heißt „infantil“? Wir glauben, daß bei diesem Begriff sich die meisten Ärzte eine ziemlich unbestimmte subjektive Meinung bilden. Wir dürfen nur in der Entwicklungsperiode von infantilem Hoden sprechen; denn nur in diesem ist ja ein Vergleich mit dem normal entwickelten möglich. Vor dem elften Jahre finden wir mit der erwähnten Ausnahme keinen nennenswerten Unterschied der Hodengröße bei den einzelnen Knaben. Als infantilen Hoden würde man daher streng genommen am besten einen solchen bezeichnen, der in seiner Größe auf der des Ruhestadiums geblieben ist, also die Maße zeigt, wie sie auf der Tabelle für die ersten elf Jahre notiert sind. In dieser Zeitperiode selber dürfen wir kaum von infantiler Hodenentwicklung sprechen, die für eine bestimmte Krankheit als charakteristisch bezeichnet werden könnte. Es wird auch für einen Arzt, der sich nicht systematisch mit den Größenverhältnissen dieses Organs abgegeben hat, ziemlich schwierig sein, im einzelnen Falle zu entscheiden, ob der Testikel zu klein oder zu groß ist. Später im Entwicklungsstadium ist aus den beschriebenen Gründen dieses Urteil viel leichter. Hier ist der Unterschied zwischen den einzelnen Knaben so groß, daß man ihn auch ohne Messung konstatieren kann.

Wir haben bei jeder Messung regelmäßig die Werte links und rechts bestimmt, und den Deszensus der Testikel miteinander verglichen. *Gundobin* findet beim Neugeborenen den rechten Hoden gewöhnlich schwerer als den linken. Er will damit auch den späteren Deszensus des rechten Testikels in Zusammenhang bringen. Wir haben nicht beobachtet, daß in bezug auf den Deszensus zwischen rechts und links ein typischer Unterschied besteht. Dagegen fanden wir manchmal den linken, manchmal den rechten Hoden etwas größer. Der Unterschied war aber nie bedeutend. In weitaus den meisten Fällen waren die Dimensionen rechts und links genau die gleichen. Irgendeine Gesetzmäßigkeit der Größe und Form der Hoden mit ungleichmäßigem Deszensus konnten wir nicht feststellen. Kryptorchismus konstatierten wir in 6 Fällen, und zwar zweimal beidseitig, dreimal rechtsseitig und einmal linksseitig. Die Hydrozele fand sich fünfmal rechts und dreimal links.

Nachdem wir uns ein Urteil über die Größe des normalen Hodens bei den Kindern gebildet hatten, machten wir uns daran zu prüfen, wie die Verhältnisse bei bestimmten Krankheiten

aussehen. Bei 4 Fällen von *Lues congenita* waren dreimal die Hoden vergrößert. Es betraf 4 Säuglinge im Alter von 3—5 Monaten. Mit Ausnahme des einen, der die normalen Maße 1,6:0,8 aufwies, zeigten die anderen Werte bis 2,2:1,2. Dabei fühlten sich die Hoden etwas derber an als gewöhnlich. Die Vergrößerung betraf beide Seiten, allerdings nicht ganz genau in demselben Verhältnis. Hydrozele wurden in allen Fällen ausgeschlossen.

Interessant waren die Befunde bei den *atrophischen Säuglingen*. Man könnte annehmen, daß bei einem dekomponierten Säugling, der hochgradig abgemagert ist, und bei dem infolge von Säfteverlust die Organe zusammengeschrumpft sind, auch die Testikel kleiner würden. Dies tritt nicht ein. Die untersuchten 7 Fälle mit ganz verschiedenem Körpergewicht zeigen auffallend konstante, normale Zahlen. Der Hoden scheint also in diesen Fällen nicht von dem Körperschwund beeinflußt zu werden, wenigstens soweit wir klinisch feststellen können.

In mehrfacher Beziehung instruktiv waren die Meßresultate beim *Herterschen Infantilismus*. Von den 5 untersuchten Fällen waren 3 unter und 2 über elf Jahre alt. Bei allen haben wir fast genau die gleichen Werte erhalten, d. h. diejenigen, wie wir sie in der Ruheperiode als normal bezeichnet haben. Wir sehen somit ein Beispiel des früher Gesagten, daß es zur Charakterisierung der Hodengröße bei einer bestimmten Krankheit auf das Alter des Patienten ankommt.

Besondere Aufmerksamkeit haben wir auf die *Frühgeburten* gerichtet. *Ylppö* erwähnt eine Frühgeburt, bei der noch im sechsten Jahre beide Hoden nicht aus der Bauchhöhle ausgetreten waren. Wir haben 5 Frühgeburten untersucht, im Alter von 14 Tagen bis zu einem Jahr. Überall haben wir die Testikel leicht aufgefunden; in 4 Fällen waren die Werte die gleichen wie bei den übrigen Säuglingen. Allerdings müssen wir bemerken, daß die kleinste dieser Frühgeburten nicht weniger als 2400 g Geburtsgewicht aufwies. Ein stark abweichendes Resultat zeigte der fünfte Fall. Der Knabe wurde 6 Wochen zu früh geboren, wies ein Geburtsgewicht von 2500 g auf. Mit 7 Monaten wog er 4700 g und hatte eine Länge von 60 cm. Die Hodenmaße waren die kleinsten, die wir je konstatiert haben. Sie betrugen 0,8:0,4. Daneben zeigte das Kind Mißbildungen an den Ohren und an der Nase.

Es wäre interessant zu verfolgen, in welchem Zusammenhange *Hodengröße* und *Onanie* stehen. Aus begreiflichen Grün-

den ist diese Frage sehr schwierig zu prüfen. Knaben über elf Jahre, die an Onanie litten, haben wir keine zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Bei den beiden beobachteten Masturbanten unter elf Jahren waren die Testikel leicht vergrößert. Wir haben Erektion des Penis mehrfach schon bei Säuglingen und Kleinkindern konstatiert, ohne daß die Hoden eine Spur von Vergrößerung aufwiesen. Vor allem trat die Erektion oft im Anschluß an die Betastung der Testikel auf; in vereinzelten Fällen bestand sie aber schon vor Beginn der Untersuchung.

Auch bei der *mongoloiden Idiotie*, bei welcher *Mitschel* und *Bourneville* die Genitalien klein und infantil beschrieben haben, verfolgten wir die Hodenmaße. Wir hatten keine Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der über elf Jahre alt war. Da die Träger der Krankheit zum größten Teil frühzeitig sterben, so ist dies leicht erklärlich. Die untersuchten 4 Fälle zeigten verschiedene Resultate; zweimal normale Werte, einmal leicht verminderte und bei einem 4jährigen Knaben leicht vergrößerte. Bei diesem trat bei der Messung eine auffallende Erektion des Penis ein. Auf Grund dieser Befunde können wir uns nicht ohne weiteres der Ansicht anschließen, daß bei der mongoloiden Idiotie die Unterentwicklung der Testikel charakteristisch sein soll. Wir nehmen zwar an, daß im Entwicklungsstadium diese Kranken schlecht ausgebildete Geschlechtsdrüsen aufweisen können. Da aber doch weitaus die meisten mongoloiden Idioten nicht über elf Jahre alt werden, und in den ersten elf Jahren nahezu normale Testikelgrößen von uns gefunden wurden, so halten wir die kleinen Hoden bei der mongoloiden Idiotie zum mindesten für nicht typisch.

Ein ähnliches Resultat ergab sich bei den *Kretinen*. Wir haben nur 3 Fälle untersucht. Bei dem 2½jährigen und 5jährigen Knaben fanden wir normale Maße, und bei dem 14½jährigen Knaben von 31 400 g Körpergewicht und 127 cm Länge solche von 3,8 : 1,9, also keine Verkleinerung.

Beachtenswert sind die Ergebnisse bei denjenigen Knaben, die Neigung zu *starkem Fettansatz* zeigten. Auf welcher Grundlage im einzelnen Falle die Adipositas beruhte, war nicht immer leicht zu eruieren. Es ist allgemein bekannt, daß bei der Dystrophia-adiposo-genitalis starke Fettleibigkeit mit Unterentwicklung der Genitalien verbunden ist. Das berechtigt uns aber nicht, in jedem Falle von Adipositas und kleinen Hoden die Dystrophia-adiposo-genitalis anzunehmen. Wir haben in mehreren Fällen von Fettleibigkeit kleine Testikel

gefunden, ohne daß sonst irgendwelche Symptome vorhanden gewesen wären, die auf eine Erkrankung der Hypophyse hätte schließen lassen. Wir betonen auch hier, daß wir die eben erwähnten Befunde nur bei Knaben über elf Jahren konstatierten, aber auch in diesem Alter nicht regelmäßig, sondern nur in der Hälfte von den beobachteten 10 Fällen. Unter elf Jahren untersuchten wir 3 Fälle, die alle normalgroße Hoden besaßen. Bei dieser Gelegenheit heben wir hervor, daß die Fettleibigkeit, wenn wir von adipösen Säuglingen infolge Überfütterung absehen, mit Eintritt des Wachstums der Geschlechtsdrüsen häufiger ist, als vorher.

Bei dem einzigen Fall von Dystrophia-adiposo-genitalis, den wir beobachteten, war rechts noch kein vollständiger Deszensus vorhanden. Links maß der Hoden nur 1,2 : 0,5. Wir haben somit eine bedeutende Verkleinerung des Organs bei dem 14½jährigen Knaben mit dem Gewicht von 58,600 kg und der Länge von 143 cm.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine klinische Methode der Testikelmessung bei Kindern beschrieben, die nach Aneignung einer gewissen Übung gut verwertbare Resultate gibt.
2. Zur richtigen Beurteilung der Hodengröße bei den einzelnen Individuen und bei Konstitutionskrankheiten im besonderen ist es angezeigt, das Kindesalter in zwei Perioden einzuteilen, in welchen sich die Größe der Testikel verschieden verhält.
3. Die erste Periode umfaßt die ersten elf Jahre. In dieser findet sozusagen kein Wachstum des Hodens statt. Die Größe ist sowohl unter den einzelnen Knaben, wie in den verschiedenen Altersjahren auffallend konstant. Eine nennenswerte Abweichung von der gefundenen Durchschnittsgröße kommt in dieser Zeit höchst selten vor und ist dann als angeboren zu betrachten.
4. Die zweite Periode beginnt mit dem 11.—12. Jahr mit Eintritt des Hodenwachstums und dauert ungefähr bis zum 16. Jahre, in welchem gewöhnlich die normale Größe des geschlechtsreifen Organs erreicht wird. Die einzelnen Individuen weisen bedeutende Differenzen auf.
5. Als infantilen Hoden bezeichnet man am besten denjenigen, der auch später diejenige Größe beibehält, die normale Individuen in den ersten elf Jahren zeigen.

6. Eine deutliche Differenzierung der Hodengröße beginnt auch bei Konstitutionskrankheiten gewöhnlich erst mit dem Beginn des Hodenwachstums, also selten vor dem elften Jahre.

Literaturverzeichnis.

Bauer, Konstitutionell Disposition zu inneren Krankheiten. — *Biedl*, Innere Sekretion. — *Gundobin*, Die Besonderheiten des Kindesalters. — *Kyrle*, Wiener klin. Wschr. 1910. Nr. 45. — *Neurath*, Physiologie und Pathologie der Pubertät. Handbuch der Kinderh. v. Pfaundler und Schloßmann. *1.* 3. Aufl. 1923. — *Yllpö*, Das Wachstum der Frühgeborenen von der Geburt bis zum Schulalter. Ztschr. f. Kinderh. *24.* 3. 1919. Pathologie der Frühgeborenen. Handbuch der Kinderh. v. Pfaundler und Schloßmann. — *Vierordt*, Daten und Tabellen für Mediziner.

XX.

Beitrag zur Frage des kongenitalen hämolytischen Ikterus.

Von

ALFRED RESCH,

Zürich.

Durchgeht man die Literatur, die sich mit dem Krankheitsbild des angeborenen hämolytischen Ikterus beschäftigt, so fällt auf, wie selten Fälle mit gesicherter Diagnose einer ausgedehnteren pathologisch-anatomischen Untersuchung unterzogen werden konnten. Dies liegt in der Natur der Krankheit, die einerseits das Leben der davon Befallenen im allgemeinen wenig gefährdet und andererseits in ihrem relativ seltenen Vorkommen. So berichtet *Meulengracht*[1]) in seiner Monographie von nur 9 obduzierten Fällen, die er in der Literatur ausfindig machen konnte, während Mitteilungen über das histologische Bild, das an durch Splenektomie gewonnenen Milzen erhoben wurde, bereits reichlich zur Verfügung stehen.

Es dürfte daher von einigem Interesse sein, wenn im folgenden über das klinische und pathologisch-anatomische Bild zweier neuer obduzierter Fälle berichtet wird, die auch in bezug auf die Vererbung eine interessante Fragestellung ergeben. Wie aus den weiteren Ausführungen hervorgehen wird, handelt es sich um die Kinder zweier Schwestern. Ein weiteres, jetzt 9 Wochen altes Kind der älteren dieser beiden Schwestern zeigt ebenfalls das Syndrom eines hämolytischen Ikterus.

Fall 1. Kind Olga M., geb. November 1914, stand von Januar 1919 bis Juni 1921 in meiner Beobachtung. Schon zu Beginn derselben fiel eine auffallende Blässe des Gesichtes und der sichtbaren Schleimhäute auf, die nach Angabe der Mutter schon seit jeher bestanden haben soll. Ikterus bestand damals nicht. Bis Mitte 1920 wurde das Kind einigemale wegen banalen Halsaffektionen von mir behandelt, ohne daß bis zu diesem Zeitpunkt irgendwelche Symptome auftraten, die auf eine ernstliche Störung im Bereiche des hämatopoetischen Apparates hinwiesen. Im September 1920 wurde das Kind anläßlich eines Velounfalles wegen Verdacht auf eine innere abdominelle Verletzung einer genauen Untersuchung unterworfen. Eine Vergrößerung der Leber oder Milz wurde nicht gefunden.

Wie aus der weiter unten aufgezeichneten Deszendenztafel hervorgeht, sind die Eltern der Pat. gesund und stammen beide aus kinderreichen Familien. Sowohl auf väterlicher wie auf mütterlicher Seite sind die noch zahlreich lebenden Geschwister ebenfalls alle gesund. Die verstorbenen Geschwister gingen an uns hier nicht weiter interessierenden Krankheiten zugrunde. Die Großeltern unserer Pat. väterlicherseits leben und sind gesund, ebenso die Großmutter mütterlicherseits, während der Großvater mit 71 Jahren an Pleuritis serosa verstarb. Das illegitime Kind einer gesunden Schwester der Mutter der Pat. litt ebenfalls an kong. hämolytischen Ikterus und ging im Alter von 6 Jahren im Juli 1923 an einer interkurrenten Krankheit zugrunde. Dieser bildet unseren Fall 2. Wie oben schon erwähnt, leidet der Mitte August 1923 geborene Bruder der Pat. ebenfalls an einem hämolytischen Ikterus.

Die anamnestischen Daten aus der früheren Kindheit der Pat. bieten nichts Besonderes. Gehen mit 16 Monaten. Dentition mit 1 Jahr. Keine Kinderkrankheiten. Nie Blutungen. Von jeher blaß.

Anfangs Dezember 1920, also 3 Monate nach dem Velounfall, wurde das Kind mit folgenden Angaben zu mir gebracht. Innerhalb kurzer Zeit hätte das Kind 3 kg an Körpergewicht verloren. Die Blässe sei immer intensiver geworden. Es bestand Erbrechen unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Kein Fieber. Kopfschmerzen. Appetit schlecht.

Status: Intensive Blässe, auch der sichtbaren Schleimhäute. Leicht gelbliches Kolorit der Hautfarbe, besonders deutlich an den Skleren. Gut entwickeltes Mädchen, munter, wenn auch etwas matt. Keine Zahnfleisch- oder Hautblutungen. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Nystagmus horizontalis. Herz links 1 Querfinger außerhalb der M.L. Kein Geräusch. Lungen frei. Milz reicht bis Mitte zwischen Nabel und Rippenbogen, derb, indolent. Leber fingerbreit unterhalb Rippenbogen, mit scharfem Rand. Kein Aszites. Urin o. B. Blut: Rote 4320000, Weiße 8700, Hämoglobin n. Sahli 65 %, Index 0,8. Differenziert: Basoph. 1,0 %, polyn. Leukozyten 69,0 %, Lymphozyten 22,5 %, Monozyten 6,0 %, Metamyelozyten 0,5 %. Sehr starke Anisozytose nach der Richtung der Mikrozyten. Zahlreiche Jollykörper. Keine kernhaltige, basophile Punktierung kaum vorhanden. Lymphozyten hie und da mit Nukleolen und stark gefärbtem Plasma. Wassermann negativ.

Verlauf: 8. 1. 1921. Trotz Arsenmedikation keine Änderung. Jetzt deutlich ikterisch. Urin rötlichbraun. Urobilin nach Schlesinger positiv. Urobilinogen neg. Bilirubin neg. Blutbefund: Rote 2960000, Weiße 10400, Hämoglobin 65 %, Index 1,1. Eosinophile 1,5 %, Basophile 0,5 %, polyn. Leukozyten 55,0 %, Lymphozyten 35,0 %, Monozyten 6,5 %, Metamyelozyten 2,0 %, Myelozyten 1,0 %. Starke Anisozytose mit vielen kugeligen Mikrozyten. Jollykörper. Ausgeprägte Polychromasie, mäßig basophile Punktierung, keine Poikilozytose, erhöhte Fragilität. Thrombozyten eher verringert. Auf 200 weiße 1 Normoblast und 1 nackter Erythrozytenkern. Blutgerinnung rasch. Resistenzprüfung an gewaschenen Roten: Beginnende Hämolyse bei 0,68 % NaCl-Lösung, totale bei 0,4 %. Serum dunkel. Bilirubin und Urobilin schwach positiv. Stuhl nicht acholisch.

17. 2. 1921. Nach Arsazetin: Leber schließt mit Rippenbogen ab. Milz 2 fingerbreit unterhalb der linken Rippenarkade. Skleren noch leicht ikterisch. Blässe geringer. Allg. Bef. besser. Kein Pruritus, der auch früher nie bestand. Blutbef.: Rote 3640000, Weiße 9500, Hämoglobin nach Sahli 76 %,

Index 1,0. Auf 200 Weiße 7 Normoblasten, 1 Makroblast, 1 nackter Kern. Keine Megalozyten. Jollykörper geringer, einzelne Kernreste. Keine basophile Punktierung. Polyn. Leukozyten mit groben Granula und wenig differenziertem Kern. Lymphozyten vereinzelt mit Nukleolen, vereinzelte Nacktkernige. Myelozyten 1,0%, Metamyelozyten 1,5%.

1. 6. 1921. Nach Elarson bis Mitte April 1921 bedeutende Besserung. Anämie wesentlich geringer. Schleimhäute rot. Ikterus verschwunden. Milz nur bei tiefer Inspiration noch tastbar. Lebergrenzen normal. Urin o. B. Blutbefund: Rote 3696000, Weiße 8500, Hämoglobin nach Sahli 82%. Differenzialauszählung ergibt keine Abweichung gegenüber dem letzten Befund.

Während der ganzen Beobachtungszeit zeigten sich nie Temperatursteigerungen. Nach der im Juni 1921 vorgenommenen Vakzination, die eine sehr intensive Reaktion auslöste, begann sich bereits wieder ein Rezidiv bemerkbar zu machen.

Nach relativem Wohlbefinden bis Ende 1921 verschlechterte sich der Zustand immer mehr, so daß Ende Februar 1922 die Aufnahme in die hiesige Universitäts-Kinderklinik erfolgte. Die nun folgenden klinischen Daten und den Obduktionsbefund verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Prof. *Feer*.

22. 2. 1922. Blässe und Ikterus wieder deutlich. Herz 2 Querfinger außerhalb der M.L., oben 2. Rippe, rechts rechter Sternalrand. An der Spitze leises systolisches Geräusch. Milz reicht bis zum Nabel. Leber drei fingerbreit unterhalb rechter Rippenarkade. Aszites 0. Urin rötlichbraun, Urate +, Alb. 0, Urobilinogen stark positiv, Nylander schwach pos., ebenso Fehling. Polarisation 0,02° Drehung nach links. Gmelin Spur. Jodprobe: Jod wird entfärbt. Spur einer grünlichen Verfärbung. Blutbefund: Rote 2550000, Weiße 13900. Hämoglobin nach Sahli 35%, Färbeindex 1,0, Neutrophile 47%, Eosinoph. 2%, Übergangsf. 3%, Lymphozyten 45%, Mastzellen 0,75%, Myelozyten 2%. Auf 100 Weiße kommen 7 Normoblasten, starke Anisozytose, mehrere Riesenformen, viele undeutliche Polychromatische, einige Jollykörper, keine basophile Körnelung, vereinzelte Stechapfelformen. Blutplättchen 630000. Lymphozyten vereinzelt mit vakuolisiertem Protoplasma (Übergänge zu Plasmazellen). Viele Mikrozyten. Resistenzbestimmung: bei 0,66% NaCl-Lösung beginnende, bei 0,58% totale Hämolyse. Bilirubingehalt des Serums nach Herzfeld 50 mg pro 100 ccm Serum (normal 6 mg).

10. 3. 1922. Nach Arsen wieder Besserung. Milz und Leber kleiner. Hämoglobin 58%, im übrigen keine wesentliche Änderung. Resistenz: 0,68% beginnende, 0,56% totale Hämolyse. Stets leichte subfebrile Temperaturen.

30. 3. 1922. Nachdem im klinischen Bilde in der letzten Zeit eher wieder eine Verschlimmerung eingetreten und die Diagnose: kongenitaler-hämolytischer Ikterus gesichert ist, wird zur Splenektomie geschritten, die in Äthernarkose ohne erhebliche Schwierigkeiten gelingt. Gewicht der Milz 280 g. Pulpa intensiv blutreich, Follikelzeichnung deutlich. L. 15 cm, Br. 9 cm, h. 5 cm. Exitus 2 Tage post operationem an Pneumonie.

Obduktionsbefund: Operationsgegend reaktionslos, Peritoneum viscerale und parietale glatt und glänzend. Rippen und Sternum mit dunkelrotem Mark. Unterhautfettgewebe auffallend dunkelgelb. Herz o. B. Lungen: Luftgehalt im linken Unterlappen stark herabgesetzt. Hier läßt sich auf dem Schnitt

reichlich blutige, wenig schaumige, in dünner Schicht trübe Flüssigkeit abstreifen, Gewebe trübe, brüchig und wenig kompressibel. Aus sämtlichen Bronchien quillt reichlich gelbgrüner, dicker Eiter. Bronchialschleimhaut stark gerötet. Leber: Oberfläche glatt. Auf dem Schnitt hellbraun, Azinizeichnung sehr deutlich, Glissonsche Scheiden verbreitert, wenig Verfettung, Konsistenz erhöht. Nieren o. B.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Status post Splenectomiam. Pneumonie des linken Unterlappens, beginnende Pneumonie des rechten Unterlappens. Bronchitis muco-purulenta.

Der histologischen Untersuchung wurden Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Lymphdrüsen unterzogen.

Milz: An Präparaten, die mit Hämatoxylin-Eosin oder nach der Dominicimethode gefärbt sind, fällt vor allem der ungeheure Blutreichtum der Pulpa auf, während die Sinusräume auffallend blutarm und wie erdrückt erscheinen. An einzelnen Stellen, wo der Blutreichtum der Pulpa besonders groß ist, lassen sich die Sinusräume überhaupt nicht mehr unterscheiden. Man findet dann an Stelle der Lumina nur noch eine Gruppe von Endothelzellen. Neben der enormen Masse von Erythrozyten, die zum weitaus größten Teil eine gute Tinktion aufweisen, finden sich nur wenige Vertreter der weißen Blutelemente. In der Pulpa lassen sich auch vereinzelte eosinophile Zellen feststellen. Plasmazellen können mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden, ebensowenig Erythrophagen. Die Sinusendothelzellen zeigen nicht, wie in der normalen Milz, eine langgestreckte Form mit Protoplasmaausläufer, sondern sind rundliche, in das Lumen der Sinusräume vorspringende, mit einem schmalen Plasmasaum versehene Gebilde. Offenbar bedingt durch Kompression von seiten der Pulpa. Das Pulparetikulum erscheint von normaler Struktur; jede Bindegewebswucherung fehlt. Eine myeloide Metaplasie ist nicht vorhanden. Die Follikel sind an Zahl vermindert, zum Teil klein, wie durch die mit Blut strotzend gefüllte Pulpa erdrückt. Die zellulären Elemente weichen nicht von der Norm ab.

Die von anderen Autoren aufgefundenen hyalinen Einlagerungen in die Wand der Trabekel- und Zentralarterien, sowie eine Aufsplitterung ihrer Elastika fand sich nicht. Auch fehlen Blutungen in die trabekulären Gefäßscheiden.

Die Eisenfärbung nach *Perls* zeigt nur spärlich eisenhaltiges Pigment. Dieses findet sich hauptsächlich in der Peripherie der Follikel, aber noch in der Pulpa gelagert und zwar in Form von größeren oder kleineren Körnern. Während in der übrigen Pulpa nur ganz vereinzelt Hämosiderin gefunden wird, findet

sich wieder eine stärkere Anhäufung direkt unter der Milzkapsel. Ein ähnliches Bild bieten Schnitte, die der Turnbullfärbung unterzogen wurden. Nur ist der Eisengehalt bei dieser Methode noch mehr in die Augen springend.

Leber: Das Parenchym weist Zellen mit schön gefärbtem Protoplasma und Kernen auf. Ein Umbau fehlt. Um die Lebervenen gruppiert sich an einzelnen Stellen eine kleinzellige Infiltration von geringem Ausmaß. Die Kupferschen Sternzellen erscheinen oft wie leicht gequollen, was besonders schön an den Schnitten, die nach *Turnbull* gefärbt sind, zum Ausdruck kommt. Eine über alle Zweifel erhabene Phagozytose von Erythrozyten durch die Sternzellen konnte nicht festgestellt werden. Stellen mit vermeintlicher Phagozytose ließen sich immer wieder durch eine stereoskopische Betrachtung in eine verschiedene Tiefenlagerung von Erythrozyt und Sternzelle auflösen. Färbt man Schnitte nach der Perlschen Methode, so ist der Gehalt von eisenhaltigem Pigment außergewöhnlich gering. An verschiedenen Stellen findet man innerhalb der Leberzellen spärliches feingranuliertes Pigment, während die Sternzellen frei sind. Eine ungleiche Verteilung des Pigments auf die verschiedenen Bezirke der Azini fehlt bei dieser Färbung. Reichlicher ist der Gehalt an eisenhaltigem Pigment, wenn man Schnitte nach Turnbull färbt. Hier häuft sich das Hämosiderin hauptsächlich in den peripheren Partien der Azini an und ist in den Leber- und Sternzellen intrazellulär in Form von feinen Körnchen gelagert. Außer dieser granulären Form sind die Sternzellen in ihrem Protoplasma mit seinen Ausläufern diffus bläulich tingiert. Behandelt man Schnitte nach Eppingers Gallenkapillarmethode, so findet man die Gallenkapillaren in ihrem Verlaufe an einzelnen Stellen verdickt. Diese Verdickungen dürften von Gallenthromben herrühren. Einrisse fehlen.

Nieren: Bei Färbung nach *Dominici* ist ein großer Teil des Epithels der Hauptstücke nekrotisch. Die Kerne sind nicht mehr tingierbar, die Zellen befinden sich in Auflösung und zum Teil schon gegen das Lumen abgestoßen. Schaltstücke, Glomeruli, Henlesche Schleifen und Sammelröhrchen sind normal. Sicher hat diese Nekrose für den hämolytischen Ikterus nichts Spezifisches, sondern ist die Folge einer postmortalen Mortifikation. Ganz ähnlich wie bei Milz und Leber macht sich auch hier ein Unterschied in der Häufigkeit des eisenhaltigen Pigmentes zwischen der Perlschen und Turnbullfärbung bemerkbar. Immerhin ist der Gehalt des Eisenpigmentes bei der

ersteren ein ziemlich reichlicher, wie überhaupt die Niere von allen untersuchten Organen die größte Menge aufweist. In gröberen und feineren Granula ist das Pigment hauptsächlich in den Epithelzellen der Hauptstücke intrazellulär gelagert, wo es sich gegen die lumenwärts gerichtete Zellmembran am dichtesten anhäuft. Wo das Lumen Detritusmassen enthält, finden sich blau gefärbte Körner. Das mehr zylindrige Epithel der Schaltstücke enthält ebenfalls Pigment, allerdings in weit geringerer Menge. Innerhalb der Rinde gelegene Henlesche Schleifen und Sammelkanälchen sind pigmentfrei, während im Bereich der Grenze von Rinde und Mark an vereinzelten Stellen die Epithelzellen der dünnen Schenkel der Henleschen Schleifen und der Sammelröhrchen grobkörniges Pigment enthalten. Dieselbe Lokalisation des Eisenpigmentes zeigt auch die Turnbullfärbung, nur tritt bei dieser Färbung der reiche Gehalt der erwähnten Elemente noch stärker in Erscheinung.

Knochenmark: Neben normalen Erythrozyten finden sich gegenüber der Norm eine vermehrte Zahl von kernhaltigen Roten. Daneben reichlich Myelozyten, besonders vom eosinophilen Typus. Außerdem Megakaryozyten. Im ganzen hat man den Eindruck einer ausgesprochenen Hyperaktivität der Erythropoese.

Lymphdrüsen: Außer einer frischen entzündlichen Hyperämie in einer Hilusdrüse fehlt jegliche Abweichung von der Norm.

Fall 2. Dieser Fall wurde von Herrn Pr.-Doz. Dr. *Alder* beobachtet, der mir sämtliche anamnestische und klinische Daten liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte.

Pat. ist das illegitime Kind einer Schwester der Mutter von Fall 1. Der Vater soll gesund sein; weiteres war nicht zu eruieren. Mutter des Pat. wurde auch hämatologisch untersucht und ergab ein normales Blutbild sowie eine normale Resistenz der Roten. Ebenso die Großmutter mütterlicherseits.

Walter Sch., geb. 1915, fiel schon im Alter von 6 Wochen durch seine Blässe auf. Gehen mit 1½ Jahren. Um diese Zeit stand Pat. wegen Gelbsucht in ärztlicher Behandlung. Im Alter von 4 Jahren an einen anderen Pflegeort versetzt, blieb die auffallende Blässe trotz guter Wartung bestehen. In Intervallen von 3—4 Monaten stellten sich 1—2 Tage dauernde Brechattacken ein, die jeweilig von einer mehr oder weniger intensiven Gelbsucht begleitet waren. Mit 6 Jahren Masern und Pertussis. Mitte Februar 1922 trat Pat. in die Behandlung der hiesigen Universitäts-Poliklinik, wo die Diagnose auf kongen.-hämolytischen Ikterus gestellt wurde.

Status: Größe dem Alter entsprechend. Kopf quadratisch. Blaßgelbes Aussehen. Skleren ikterisch. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Herz o. B. Leber überragt Rippenbogen um 2 Querfinger, scharfer Rand. Milz reicht

bis Mitte zwischen Nabel und linkem Rippenbogen, indolent, hart, mit scharf ausgesprochener Krena. Urin o. B. Blutbefund: 53% Hämoglobin, Rote 3404000, Weiße 14100, Färbeindex 0,8, Blutviskosität 3,1. Resistenzbestimmung: Beginnende Hämolyse bei 0,66% NaCl-Lösung, totale bei 0,46%. Neutrophile 60,4%, Eosinophile 0,4%, Basophile 0,4%, Monozyten 7,6%, Lymphozyten 25,8%, Plasmazellen 5,2%. Mikro-, Aniso- und Poikilzytose vorhanden. Keine basophile Punktierung. Kernsegmentierung der Neutrophilen meist gut. Normoblasten 0,2%.

Verlauf: 7. 11. 1922. Blutbefund: Hämoglobin 32%, Rote 2036000, Index 0,8, Weiße 16700, Neutrophile 68%, Eosinophile 3,5%, Basophile 1,5%, Monozyten 8,5%, Lymphozyten 22%, Plasmazellen 0,7%, Metamyelozyten 0,7%, Normoblasten 1,0%. Blutblättchen zahlreich. Mikro-, Aniso- und Poikilozytose. Starke Polychromasie. Oft jugendliche Neutrophile. Monozyten ganz jung, ohne Granula.

21. 2. 1923. Hämoglobin 34%, Rote 2004000, Index 0,85, Weiße 9066. Blutviskosität 2,25. Volumen eines Erythrozyten 72 μ^3. Resistenz: Beginnende Hämolyse bei 0,7% NaCl-Lösung, totale bei 0,46%. Neutrophile 68,3%, Eosinophile 0,3%, Basophile 0,3%, Monozyten 7,7%, Lymphozyten 22,7%, Plasmazellen 0,7%, Normoblasten 0,3%. Makro-, Mikro-, Aniso-, Poikilozytose. Polychromasie vorhanden. Neutrophile gut segmentiert und granuliert. Temperatur bestand nie.

20. 6. 1923. Exitus an Herzinsuffizienz. Eine Blutuntersuchung wurde ante exitum nicht mehr vorgenommen.

Autoptischer Befund: Haut grauweiß-graugelb. Skleren wenig gelblich verfärbt. Milz überragt Rippenbogen um 3 cm, die Leber das untere Sternalende um 10 cm, den rechten Rippenbogen um 3 cm. Milz ist an der Hinterfläche und am oberen Pol mit der Umgebung verwachsen. Herz doppelt so groß wie die rechte Faust der Leiche. Linker Ventrikel erweitert, dessen Myokard 8 mm. Auf der Schnittfläche große Zahl von fleckigen gelblichen Herden. Rechte Herzhöhlen etwas erweitert. Myokard von der gleichen Beschaffenheit wie links. Milz 238 g, 12:9:4 cm, Kapsel hinten und oben weißlich verdickt. Konsistenz ziemlich derb. Auf dem Schnitt deutliche, mittelgroße, grauweiße Follikel. Trabekel deutlich sichtbar. Pulpa derb, dunkel, wenig Blut abstreichbar. Hämosiderinreaktion mit Schwefelammonium ziemlich stark positiv. Am Hilus der Milz eine Nebenmilz 2½:2:1 cm. Niere auf dem Schnitt mit gelblichen Flecken. Leber 625 g, 16:11:6 cm. Oberfläche glatt, glänzend. Im Schneiden ziemlich derb. Schnittfläche lehmfarben, azinöse Zeichnung undeutlich erkennbar. In einzelnen Bezirken sind Zentra sehr blutreich, z. T. konfluierend, während die Peripherie ausgedehnt getrübt ist. Glissonsche Scheide nicht deutlich zu sehen. Hämosiderinprobe sehr stark positiv. Schädelformation atypisch. Stirn steigt gerade auf, ist flach, über der Mitte des Kopfes turmartig zugespitzt. Hinterkopf flach.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hämolytischer Ikterus, chronischer Milztumor, hochgradige Anämie, chronisches Lungenödem, Verfettung der Leber, der Nieren und des Herzens. Exzentrische Herzhypertrophie. Turmschädel. Vorzeitige Synostose der rechten Koronarnaht. Osteosklerose des Schädels. Nebenmilz.

Histologischer Befund: Herzmuskelzellen sind mittelgroß. Die Kerne rundlich bis spindlig, das Protoplasma zeigt stellenweise sehr starke feintropfige Verfettung (Neutralfett). Das Stroma ist schmal, nicht infiltriert.

Lunge: Die meisten Alveolen sind mit Ödemflüssigkeit, die zahlreiche Herzfehlerzellen enthält, angefüllt. Diese Herzfehlerzellen sind zum Teil reichlich mit braunem Pigment beladen, das eine deutliche Eisenreaktion aufweist. Die Septen der Alveolen sind stellenweise verdickt und mit Lymphozyten infiltriert.

Milz: Die kleinen und wenig zahlreichen Follikel sind ohne Keimzentren. Die Trabekelarterien sind dünnwandig, ihr Endothel ist mittelhoch. Der Bau der Pulpa ist regelmäßig, ihre Maschen sind dicht angefüllt mit roten Blutkörperchen, ganz vereinzelten Plasmazellen und polynukleären Leukozyten. Ferner findet man in den Maschen stellenweise braunes, feinkörniges Pigment, meist in größeren Schollen. Zwischen den Maschen verlaufen die mittelbreiten, venösen Sinus, die mit einem platten Endothel ausgekleidet sind und durch ihren spärlichen Gehalt ihres Lumens an Erythrozyten aber zahlreichen polynukleären Leukozyten stark gegen die mit Roten vollgepfropfte Pulpa kontrastieren. Die Gitterfasern zeigen keine Vermehrung. Bei spezifischer Eisenfärbung sowohl nach Perls wie auch mit der Turnbullfärbung findet man in der Pulpa ziemlich reichlich Hämosiderin, meist freiliegend, nur selten intrazellulär.

Leber: Die Azinuszeichnung ist deutlich, jedoch zeigt das Lebergewebe ausgedehnte Nekroseherde, die sich zum großen Teil an die zentralen Partien der Azini halten, jedoch oft auch auf die Peripherie übergreifen. In den erhaltenen Leberpartien sind die Leberbalken mittelbreit, die Leberzellen gut erhalten und nicht verfettet. Die Kerne kräftig. Die kapillaren Zwischenräume erscheinen verbreitert und enthalten vereinzelte rote Blutkörperchen. Die Sternzellen sind deutlich zu sehen. Die Glissonschen Scheiden sind schmal und führen nur spärliche Gallengänge. In den genannten nekrotischen Partien ist nur noch andeutungsweise ein trabekulärer Bau zu erkennen. Es finden sich Bänder von zum Teil homogenen, zum Teil etwas faserigen Massen, die sich mit Eosin rötlich färben, nach *van Gieson* rötlichgelb. In der Randpartie zeigen die noch erhaltenen Leberzellen eine ziemlich starke, fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung. Die Eisenfärbungen ergeben wechselnde

Bilder. Stellenweise läßt sich im Protoplasma der noch erhaltenen Leberzellen wenig feinkörniges, eisenhaltiges Pigment nachweisen, während das Protoplasma der Blutkapillar-Endothelien häufig diffus tingiert erscheint, nebenbei aber ebenfalls feinkörniges Pigment enthalten. In den nekrotifizierten Partien ist der Eisengehalt gleich null. Erythrozytophagie der Sternzellen fehlt.

Niere: Glomeruli sind mittelgroß, ihre Schlingen mittelzellreich und mit zartem Epithel versehen. Die Bovmanschen Kapseln schmal. Die Tubuli sind mittelweit, ihre Epithelien spärlich verfettet, das Zwischengewebe schmal und nicht infiltriert. In der linken Niere stellenweise in der Peripherie der Rinde vereinzelte hyaline Glomeruli, in deren Umgebung lymphozytäre Infiltrate im Stroma sichtbar sind. Die Glomeruli sind pigmentfrei. Dagegen zeigen die Tubuli in verschiedenen Bezirken etwas Hämosiderin, hauptsächlich in den Haupt- und Schaltstücken, wenig in den Henleschen Schleifen, mehr wieder in den Sammelröhrchen. Das Pigment ist fast ausschließlich in den Epithelien gelegen und zwar vorwiegend in dem lumenwärts gerichteten zentralen Abschnitt, während der basale periphere Abschnitt meist pigmentfrei ist. Die Turnbullblaureaktion gibt besonders schöne Bilder. Neben einer leichten diffusen Eisenreaktion in den genannten Zellabschnitten ist Hämosiderin zum weitaus überwiegenden Teil in Form von feinen Körnern mit intensiver Blaufärbung eingelagert. Die größten Körner finden sich in den Epithelien der Sammelröhrchen. Das Stroma ist pigmentfrei.

Pankreas: Die regelmäßigen Läppchen enthalten eine mittlere Zahl von Langerhansschen Inseln. Das Stroma ist schmal.

Die Lymphdrüsen zeigen in der Rinde mittelgroße Sekundärknötchen, zum Teil mit kleinen Keimzentren. Die Markstränge enthalten Lymphozyten. Hämosiderin ist nicht nachweisbar.

Knochenmark: Hier fällt vor allem der große Zellreichtum auf. Es besteht in der Hauptsache aus Myeloblasten und Myelozyten, daneben aber auch zahlreiche Knochenmarksriesenzellen und ziemlich viel kernhaltige Rote. Vereinzelt läßt sich auch etwas feinkörniges Hämosiderin nachweisen.

Hypophyse: Im Vorderlappen überwiegen die Hauptzellen, während die chromophilen Zellen an Zahl weit zurücktreten. Glia des Hinterlappens ohne Pigment.

Schädeldach: Es besteht aus breiten lamellären Knochen-

balken, zwischen denen sich zellreiches rotes Mark findet. Osteoblastensäume fehlen vollständig, ebenso Osteoklasten. Die Nähte sind sehr schmal, im Mittel zirka 0,2 mm breit und bestehen aus kernarmem Bindegewebe *).

Fassen wir nochmals kurz das Ergebnis der histologischen Untersuchung zusammen und vergleichen sie mit den Befunden früherer Autoren, so tritt auch in dem Bilde unserer Fälle die strotzende Füllung der Pulpa mit Erythrozyten am markantesten in den Vordergrund. Schon *Vaquez*[2]), *Giroux* und *Aubertin*[3]) haben diese Pulpaanschoppung festgestellt, später *Guizetti*[4]) und in neuester Zeit *Eppinger*[5]), *Meulengracht*[6]) und *Nägeli*[7]). Im Gegensatz zu dem enormen Blutreichtum der Pulpa steht die äußerst geringe Füllung der Sinusräume mit roten Blutkörperchen. Ihr Endothel und Lumen steht unter dem Druck der mächtig kongestionierten Pulpa, so daß nicht nur die Endothelzellen in ihrer Form von der Norm abweichen, sondern auch die Lumina an einzelnen Stellen bis auf wenige Reste verschwinden. Die Durchströmung der Milz mit Blut erscheint somit aus ihren normalen Bahnen verdrängt. Während sich bei physiologischen Verhältnissen der Blutstrom zur Hauptsache von den Trabekelarterien via Zentral-, Hülsen- und Pinselarterien in die Sinusräume ergießt und nur ein Bruchteil des Blutes durch die von den Zentralarterien sich abzweigenden Knötchenkapillaren, die sich an der Peripherie der Follikel zu freien Enden aufsplittern, aus dem Kapillarkreislauf frei in das Parenchym der Pulpa eintritt, wo die gealterten Erythrozyten zurückgehalten und angedaut oder hämolysiert werden, sehen wir beim hämolytischen Ikterus gerade das entgegengesetzte Verhalten. Wir werden später sehen, daß diese Erscheinung bei der Besprechung der Pathogenese eine wichtige Rolle spielt.

Die Veränderungen an den Milzgefäßen, die von *Guizetti*[4]) und besonders von *Eppinger*[5]) erwähnt und beschrieben werden und die letzterer mit der oben erwähnten Umschaltung der Blutdurchströmung in kausalen Zusammenhang bringt, konnten nicht gefunden werden. Ob den minutiösen Veränderungen an den Stabzellen (eigentümliche Einlagerungen), die von Guizetti erwähnt werden, irgendwelche oder gar pathogenetische

---

*) Der autoptische und histologische Befund dieses Falles verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Prof. *Hedinger*, der auch die Präparate des 1. Falles einer Überprüfung unterzog.

Bedeutung zukommt, dürfte fraglich sein. In unseren Fällen fehlen sie.

Was den Gehalt und die Lokalisation an eisenhaltigem Pigment anbelangt, so stimmen unsere Befunde im großen und ganzen mit denjenigen Eppingers überein. Überreich ist er bei der gewaltigen Blutmauserung, die diesem Krankheitsbild eigen ist, nicht, aber bei geeigneter Technik immerhin in die Augen springend. Wenn andere Autoren (*M. B. Schmidt*[7]), *Nägeli*[6]), *Coleman* und *Hartwell*) keine oder nur spärliche Ab- oder Einlagerungen gefunden haben, so dürfte dies vielleicht daran liegen, daß bei der Färbtechnik die Turnbullmethode nicht berücksichtigt wurde.

Besonders wichtig erscheint uns, daß eine über alle Zweifel erhabene Phagozytose von roten Blutkörperchen in den Sternzellen, entgegen *Eppinger*, in den vorliegenden Fällen zu fehlen scheint. Auch dieser Befund darf bei der Beurteilung der Pathogenese nicht unberücksichtigt bleiben. Die ausgedehnte fettige Degeneration der Zentren der Azini im zweiten Fall hat für den hämolytischen Ikterus nichts Spezifisches.

Vergleichen wir noch die wenigen Angaben über das Verhalten des Knochenmarkes bei hämolytischem Ikterus mit unseren Befunden, so herrscht insofern eine Übereinstimmung, daß auch wir aus dem histologischen Bild den Eindruck einer wesentlich erhöhten Aktivität gewinnen.

Die von *Eppinger*[5]) gefundenen Gallenthromben sind nur in spärlicher Menge vorhanden, während die von ihm erwähnten Einrisse der Gallenkapillaren fehlen.

Es kann somit gesagt werden, daß einerseits die ganz enorme Blutüberfüllung der Pulpamaschen und andererseits die leeren und erdrückten Sinusräume der Milz das histologische Bild beherrschen, während die übrigen Veränderungen, wie hyaline Einlagerungen in die Wandung der Milzkapillaren, Phagozytose der Kupferschen Sternzellen, Gallenthromben in den Gallenkapillaren und Einrisse derselben, Befunde, die von einzelnen Autoren pathogenetisch verwertet werden, zum Teil fehlen oder doch stark in den Hintergrund treten. Ferner darf der bei geeigneter Färbtechnik reichliche Gehalt an Hämosiderin nicht unerwähnt bleiben.

Fall 3. Kurt M., Bruder von Olga M. (Fall 1), geb. 15. 8. 1923, fiel kurz nach der Geburt der Umgebung durch seine blasse Farbe auf. Geburtsgewicht 3500 g. Anfänglich Brusternährung, später 1/2 Milch und 1/2 Haferschleim. Verdauung normal. Im Alter von 3 Wochen wurde folgender Befund erhoben:

Normal entwickeltes Kind, ordentliches Fettpolster, mäßiger Turgor. Hautfarbe sehr blaß mit einem Stich ins Grünliche, besonders an den Wangen. Skleren nicht ikterisch verfärbt. Schleimhäute sehr blaß. Keine Hautblutungen. Drüsen nicht vergrößert. Herz und Lunge normal. Milz überragt den linken Rippenbogen um $1^1/_2$ Querfinger, Rand scharf. Leber 2 Querfinger unterhalb rechter Rippenarkade palpabel. Übrige Organe zeigen keine Veränderung. Blutbefund: Rote 1190000, Weiße 7670, Hämoglobin nach Sahli unkorrigiert 27 %, Färbeindex 1,2. Differenzielle Auszählung: Eosinophile 1%. Basophile 2 %, Neutrophile 17 %, neutrophile Stabkernige 6,0 %, Lymphozyten 66,5 %, Monozyten und Übergangsformen 2 %, Myelozyten 2 %, Metamyelozyten 4,5 %. Auf 200 Weiße kommen 23 Normoblasten, 3 polychromatische Makroblasten, 6 nackte Kerne, 1 Plasmazelle. Starke Anisozytose im Sinne einer Mikrozytie, Makrozyten fehlen, aber nicht völlig. Leichte Polychromasie. Ganz vereinzelte Jollykörper. Einzelne Normoblasten mit Karyokinese. Keine Poikilozytose: Neutrophile mit plumpen, jugendlichen Granula. Resistenz der gewaschenen Roten: beginnende Hämolyse bei 0,46 % NaCl-Lösung, totale bei 0,3 %. Serum gelblichbraun, Bilrubingehalt qualitativ vorhanden, Gerinnungszeit nicht verlängert.

Am 20. 9. 1923 Aufnahme in das hiesige kantonale Säuglingsheim. Die folgenden Daten wurden mir von Herrn Prof. *Bernheim* in dankenswerterweise zur Verfügung gestellt. Der Allgemeinstatus zeigt gegenüber dem eben skizzierten keine Abweichungen.

Blutbefund: Tropfzeit 15″, Blutungszeit 10′, Gerinnungszeit 3′ 38″. Rote 1460000, Hämoglobin nach Sahli unkorrigiert 0,8, Weiße 22000. Differenzielle Auszählung: Lymphozyten 53,2 %, Neutrophile 38,6 %, neutrophile Myelozyten 0,8 %, eosinophile Myelozyten 0,4 %, Plasmazellen 1,4 %, Monozyten 4,2 %, Eosinophile 1,2 %, Metamyelozyten 0,2 %. Auf 500 Weiße kommen 35 Normoblasten. Ausgesprochene Anisozytose hauptsächlich nach der Richtung der Mikrozyten. Auch Makrozyten vorhanden. Ausgesprochene Polychromasie. Die Normoblasten sind von jüngerem und älterem Typus. Keine Jollykörper. Vitalfärbung mit Methylenblau ergibt spärliche Granulierung. Unter den Neutrophilen nicht völlig ausgereifte Formen. Thrombozyten schätzungsweise normal. Resistenz der Roten: Beginnende Hämolyse 0,5 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %. Bilirubin im Serum nach Herzfeld 25 mg in 100 ccm (normal 6 mg).

Urin gelb. Albumen und Zucker negativ. Trousseau ergibt Spur von einem grünlichen Ring. Gmelin negativ.

24. 9. 1923. Resistenzprüfung der Roten: Beginnende Hämolyse bei 0,58 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %.

19. 10. 1923. Urin: Urobilinogen schwach positiv, Gallensäuren negativ, Urobilin negativ.

Blutbefund: Tropfzeit 1′ 35″, Gerinnungszeit 2′ 40″, Blutungszeit 6′ 30″. Rote 1148000, Index 1,0, Hämoglobin 23 %, Weiße 17400. Starke Aniso- und Poikilozytose. Mehr Mikrozyten. Ausgesprochene Polychromasie. Auf 600 Rote 50 Normoblasten, 7 Megaloblasten. Neutrophile 46 %, Eosinophile 4,2 %, Basophile 1,2 %, Monozyten 8,6 %, Lymphozyten 34,6 %, neutrophile Myelozyten 1,8 %, eosinophile Myelozyten 0,6 %, Metamyelozyten 0,4 %, stabkernige Leukozyten 2,6 %. Resistenzprüfung: Beginnende Hämolyse bei 0,58 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %. Bilirubingehalt des Serums nach Herzfeld 25 mg. Viskosität 1,48. Blutplättchen 102000.

Die Temperaturen waren während der letzten Beobachtungszeit leicht subfebril.

Dieser Fall bietet in verschiedener Hinsicht besonderes Interesse. Soweit wir die Literatur überblicken können, erscheint dieser mit angeborenem hämolytischem Ikterus behaftete Patient als der jüngste aller jener Fälle, die über längere Zeit genau beobachtet wurden. Auffällig erscheint ferner, wie die Resistenzverminderung der Roten nur sukzessiv in Erscheinung tritt und ihren maximalen Wert erst am Ende der zweiten Beobachtungswoche, also 5 Wochen post partum, erreicht. Trotz vierfach erhöhter Menge des Serumbilirubins fehlt ein ausgesprochener Ikterus auch heute noch (Kind jetzt elf Wochen alt). Wohl weist das Integument besonders an Wangen und Stirn ein grün-gelbliches Kolorit auf, aber die Skleren zeigen nicht eine Spur ikterischer Verfärbung. Auch blieb bis heute die Schlesingersche Urobilinreaktion immer negativ, während die Reaktion auf Urobilinogen erst in der Wärme schwach angedeutet ist. Vor allem wird klinisch das Bild von der überaus schweren Anämie beherrscht. Doch dürfte sich auf Grund des Blutbildes, der verminderten Resistenz, der Bilirubinämie und nicht zuletzt des familiären Auftretens, ein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose kaum erheben. Dies gilt auch von den beiden anderen Fällen, die sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch keines der postulierten Symptome vermissen lassen.

Zur Pathogenese des hämolytischen Ikterus übergehend, sei zum voraus bemerkt, daß eine zusammenfassende Darstellung dieses noch rein in theoretischen Bahnen sich bewegenden Gebietes den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten würde. Es sei deshalb der heutige Stand der Anschauungen nur kurz skizziert. Zwei Theorien stehen sich heute gegenüber. Die eine, vertreten durch *Eppinger*[5]), *Meulengracht*[2]) u. a., sieht in der Hyperfunktion der Milz die primäre Krankheitsursache, die andere, vertreten durch *Ehrlich, Nägeli*[6]) u. a., in einer primären Schädigung der Erythrozyten. Darin sind aber beide Lager einig, daß der Untergang der Roten gerade beim hämolytischen Ikterus besonders hohe Werte erreicht. Seitdem *Eppinger* und *Charnas*[8]) durch quantitative Bestimmung des Urobilins im Stuhl und Duodenalsaft die enorme Blutmauserung mit Zahlen belegten, ist diese Seite der komplexen Frage gelöst. Obwohl wir über den Ablauf des Abbaues des Hämoglobinmoleküles, die verschiedenen Zwischenstufen, die dabei auf-

treten, noch nicht genügend orientiert sind, herrscht kein Zweifel darüber, daß die Gallenfarbstoffe als die zur Ausscheidung bestimmten Endglieder im Hämoglobinstoffwechsel aufzufassen sind und damit ein ungefähres Maß bieten, für die dabei umgesetzten Hämoglobinmenge.

Die Theorie der Hypersplenie verlegt nun die Ursache des vermehrten Unterganges der Erythrozyten in die Pulpa der Milz, und *Eppinger* [5]) glaubt, für die Verdrängung des Blutes aus den Sinusräumen nach der Pulpa die von ihm nachgewiesenen Veränderungen in den Wandungen der Milzgefäße in ursächliche Beziehung bringen zu dürfen. Wenn wir im folgenden den Gedanken *Eppinger*s weiter folgen, so genüge ein Kontakt der an und für sich schon leichter lädierbaren roten Blutkörperchen mit dem Zellmaterial der Pulpa, um sie für einen raschen Untergang vorzubereiten. Die definitive Zerstörung und Auflösung falle nicht der Milz, sondern den Kupferschen Sternzellen zu, die ihrerseits wieder das durch Verdauung der phagozytierten Roten in vermehrter Menge gebildete Bilirubin an die Leberzellen weiterleiten, wo es der definitiven Ausscheidung anheimfällt, vorausgesetzt, daß durch das vermehrte Angebot die Leberzellen funktionell nicht erliegen. Tritt letzteres ein und versagen durch Überlastung die Sternzellen ebenfalls teilweise ihren Dienst, so finde ein Abfluß des Bilirubins in den Blutkreislauf statt, worin der Ikterus seine Erklärung fände. Zu dieser Auffassung wird *Eppinger* einerseits durch die Zeichen einer erhöhten Tätigkeit der Kupferschen Sternzellen (Phagozytose roter Blutkörperchen, Quellung der Sternzellen), die ihm das histologische Bild bot, gedrängt und andererseits, daß trotz bestehender Pleiochromie und eingedickter Galle ein Mißverhältnis zwischen der Anzahl vorhandener Gallenthromben, Einrissen der Gallenkapillaren und der Intensität der Bilirubinämie besteht. Das Symptom der osmotischen Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen wird von *Eppinger* in der Genese des hämolytischen Ikterus nicht berücksichtigt. Die überstürzte Neubildung im Knochenmark wird durch vermutete Wechselbeziehungen zwischen Milz und Knochenmark erklärt, indem die schon normalerweise bestehende stimulierende Wirkung der Milz auf das erythropoetische Organ bei der Hyperfunktion der Milz in vermehrtem Maße zur Geltung kommt. Wir sehen somit, daß im Zentrum der linealen Theorie die Hypersplenie steht und daß der Milztumor nicht als sekundär, sondern als Anpassung an die er-

höhte Funktion des Organes aufzufassen ist. Dieser Ansicht schließt sich auch *Meulengracht*[1]) an, nur findet bei diesem Autor auch die osmotische Resistenzverminderung der Roten ihre Berücksichtigung. Er erklärt das Weiterbestehen der Resistenzverminderung nach der Splenektomie damit, daß die osmotische Resistenzverminderung nicht einer erhöhten allgemeinen vitalen Vulnerabilität der Erythrozyten gleichzusetzen sei, mit anderen Worten, der vermehrte Zerfall hätte mit der Herabsetzung der osmotischen Resistenz nichts zu tun. Denn trotz Bestehenbleibens dieses Symptoms nach der Splenektomie verschwinden sämtliche Zeichen einer erhöhten Blutmauserung.

Ihre Hauptstütze findet die lienale Theorie im Erfolg der Splenektomie, indem durch den Wegfall der Hypersplenie Ikterus, Bilrubinämie, vermehrte Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen im Stuhl und Urin, alles Erscheinungen eines erhöhten Blutzerfalles, verschwinden oder normale Werte erreichen und durch das Erlöschen der Hyperaktivität des Knochenmarkes eine normale Blutregeneration Platz greift, was sich im raschen Verschwinden aller anämischen Symptome kundgibt.

Die zweite Theorie sieht als Krankheitsursache eine primäre Minderwertigkeit der Erythrozyten, die sowohl in deren verminderter osmotischer Resistenz wie auch in ihrer Kleinheit, bei trotzdem vergrößertem Volumen, und in ihrer kugeligen Gestalt in Erscheinung tritt. Zu ihrer Begründung beruft sie sich ebenso wie die lienale Theorie auf den Erfolg der Splenektomie; nur wird nicht das durch den operativen Eingriff zum Verschwinden-Gebrachte, sondern das Fortbestehende zur Beweisführung verwertet. Denn die Entfernung der Milz ändert an dem morphologischen Bau und der Resistenz der Roten nichts. Wie wir sehen, bewegt sich noch alles im Bereich der Theorie, und zu welcher man sich bekennen will, bleibt vorderhand Gefühlssache.

Wenn wir am Schlusse dieses Abschnittes noch untersuchen, für welche der beiden Theorien aus unseren Beobachtungen Beweise erbracht werden können, so ist das Resultat eher ein negatives. Die für die Theorie von *Eppinger* wichtige Veränderung der Kapillarwandungen und die Phagozytose der Roten in den Sternzellen findet sich nicht. Sofern aus dem morphologischen Bild auf die Funktion gewisser Zellkomplexe Rückschlüsse gezogen werden dürfen, so spricht dieser Befund

eher gegen die hohe Einwertung dieser Gewebe in der Genese des hämolytischen Ikterus. Auch die reichliche Ablagerung von Hämosiderin in den verschiedenen Organen trägt kaum etwas zur Klärung dieser Frage bei. Wir dürfen diese nicht einmal als Indikator zur Bewertung der Höhe des Hämoglobinstoffwechsels in Rechnung stellen, da wir wissen, daß einmal zur Ablagerung gebrachtes Eisen vom Organismus nicht unbenutzt liegen gelassen wird, sondern zum weitaus größten Teil in dem allgemeinen Eisenstoffwechsel wieder Verwertung findet. Dies erklärt vielleicht auch die Diskrepanz in den Befunden der verschiedenen Autoren. Da uns das histologische Bild gewissermaßen immer nur einen Augenblicksquerschnitt des über lange Zeit sich erstreckenden Krankheitsablaufes zeigt, so wäre es durchaus möglich, daß im Zeitpunkt der Untersuchung die Eisendepots mehr oder weniger aufgefüllt sind.

Die von *Gänsslen*[9]) beschriebene Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus wurde inzwischen von verschiedener Seite bestätigt (*Barkan*[10]), *Freymann*[11]), *Alder*, *Nonnenbruch*[12]). Auch unser Fall 2 zeigt diese Anomalie, wobei die Schädelknochen histologisch im Sinne einer Osteosklerosis verändert sind. Veranlaßt durch diese eben erwähnten Arbeiten, fahndete *Barkan* bei zwei Patienten mit Turmschädel, die aus anderen Gründen in die Klinik eingeliefert wurden und keine sichtbaren Zeichen eines hämolytischen Ikterus aufwiesen, nach latenten Symptomen dieses Krankheitsbildes. Er fand palpable Milz und verminderte Resistenz der Roten. Von besonderem Interesse sind die 3 Fälle, die von *Freymann* veröffentlicht wurden. Es handelte sich um drei Geschwister, die neben dem voll entwickelten Syndrom des hämolytischen Ikterus und Turmschädel das Bild eines ausgesprochenen Infantilismus aufwiesen, wobei bei zwei Individuen im Alter von 28 und 19 Jahren das völlige Fehlen der Geschlechtsreife vor allem in die Augen sprang. Die Splenektomie brachte nicht nur die übliche Besserung im Symptomenkomplex des hämolytischen Ikterus, sondern auch eine stürmische Entwicklung der Geschlechtsreife, die bereits nach wenigen Monaten so weit gediehen war, daß mit der völligen Umstimmung der Gesamtpersönlichkeit auch sämtliche sekundären Geschlechtsmerkmale normale Formen annahmen. Dieses Resultat scheint auf Wechselbeziehungen hinzuweisen, die zwischen Milzfunktion (Hypersplenie) und endokrinem System bestehen. Doch kann man sich des Eindrucks nicht er-

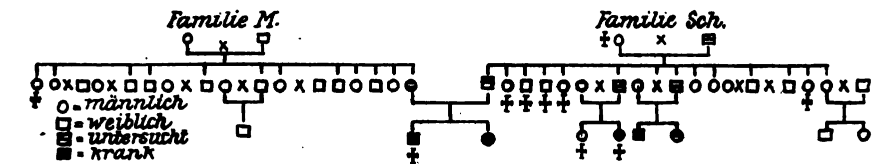
wehren, daß es sich bei dem klinisch doch scharf umschriebenen Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus um ein zufälliges Nebeneinander zweier voneinander unabhängiger Krankheiten handelt, wobei das Gemeinsame nur im konstitutionellen Faktor liegt. Ob bei der Häufigkeit der Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus ähnliche Verhältnisse vorliegen, oder ob ihr eine pathognomonische Bedeutung zukommt, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Im folgenden soll noch die Frage kurz gestreift werden, nach welchem Vererbungsgesetz die Krankheit auf die Nachkommenschaft übertragen wird. Betrachtet man von diesem Gesichtspunkte aus das bisher vorliegende noch spärliche Material früherer Autoren, das *Meulengracht*[2]) in seiner Monographie einer kritischen Sichtung und Analyse unterzieht und dem er eine weitere Anzahl von 7 Stammbäumen aus eigener Beobachtung anfügt, so gewinnt man den Eindruck, daß die Übertragung auf die Nachkommenschaft der dominanten Vererbung unterliegt. Bei der relativen Seltenheit des hämolytischen Ikterus dürfte der Proband einer Ehe entspringen, wo nur der eine Elter krank, mit anderen Worten heterozygot in bezug auf gesund ist, während der andere in dieser Hinsicht homozygot ist. Theoretisch müßten die Nachkommen einer solchen Kreuzung zu 50 % gesund und 50 % krank sein. Legt man die bisher vorliegenden Stammtafeln zusammen und summiert innerhalb der ersten Filialgeneration auf der einen Seite die gesunde, auf der anderen die kranke Deszendenz der kranken Individuen, so erhält man bis zu einer gewissen Annäherung das postulierte Verhältnis. Auch erscheint die Forderung der Dominanz erfüllt, indem die Krankheit keine Generation überspringt, sondern sich immer schon in der ersten Filialgeneration auswirkt. Rezessivität und geschlechtsgebundene Vererbung fallen daher außer Betracht.

Verfolgt man die Deszendenztafeln weit genug rückwärts, was bei dem vorliegenden Material nur in wenigen Fällen möglich ist, so stößt man auf das zum erstenmal innerhalb der Sippe erkrankte Individuum, von dem aus die Vererbung in dominanter Form weitergeleitet wird. Eine Erklärung für dieses plötzliche Auftreten der Krankheit innerhalb eines Geschlechts besitzen wir nicht. Stellt man sich auf den Boden der Mutationstheorie, so kann man das unvermittelte Auftreten einer Krankheit als Mutation und das erkrankte Individuum als Mutanten auffassen, wobei wir uns aber bewußt bleiben müssen,

daß uns auch von diesem Standpunkte aus jeder Einblick in das Geschehen und die Veränderungen innerhalb des Idoplasmas, an die das unvermittelte Auftreten der Krankheit geknüpft ist, einstweilen noch verschlossen bleibt.

Wenn wir nun versuchen, das Gesetz der reinen Dominanz auf unsere Fälle anzuwenden, so stoßen wir auf Schwierigkeiten. Betrachten wir zunächst die beigefügte Deszendenztafel, so sehen wir, daß in der ganzen Aszendenz der 3 kranken Probanden, soweit wir diese überblicken können, ein Fall von hämolytischem Ikterus nicht vorhanden ist. Die Eltern wurden genau hämatologisch untersucht, auch die Resistenz der Erythrozyten geprüft. Das Resultat wich von der Norm nicht ab. Die verstorbenen Geschwister der beiden Mütter unserer Fälle gingen an Pneumonie, Spasmophilie und Lungentuberkulose zugrunde, zwei Brüder sind im Krieg gefallen. Der Vater des illegitimen Knaben (Fall 3) ist verheiratet und besitzt vier gesunde Kinder. Der ältere Bruder von Fall 2 verstarb fünf Tage post partum. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den beiden Familien M. und Sch. besteht nicht, da erstere seit jeher in der Schweiz ansässig und letztere in den 80er Jahren aus Deutschland eingewandert ist. Soviel geht allerdings aus dieser Betrachtung mit aller Deutlichkeit hervor, daß wir die krankmachende Erbanlage im Keimplasma der Familie Sch. zu suchen haben, stammen doch die Mütter unserer 3 Probanden aus ein und derselben Geschwisterschaft.



Suchen wir nun in der Vererbungslehre und in der menschlichen Vererbungspathologie im besonderen nach einer gesetzmäßigen Erklärung unserer Beobachtung, so bieten sich uns verschiedene Möglichkeiten, um das Prinzip der Dominanz noch zu retten. Vor allem ist bekannt, daß dominante Leiden einzelne Generationen überspringen können und sich nicht, wie es die Theorie fordert, in ununterbrochener Kette von Generation zu Generation auswirken. Ich verweise diesbezüglich auf den Stammbaum der erblichen Ataxie von *Brown*. Wir hätten es in einem solchen Falle mit Konduktoren zu tun, die selbst heterozygot in bezug auf gesund aber nicht krank sind und von einem

kranken Vorfahren abstammen. Kreuzung eines solchen Konduktors mit einem Gesunden würde wieder 50% kranke Nachkommen liefern. Diese Latenz des dominanten Leidens kann durch die Koppelung bedingt sein, mit anderen Worten zum Manifestwerden des Leidens müssen bestimmte Gene aufeinandertreffen und sich gegenseitig beeinflussen. Fehlt diese Koppelung über verschiedene Generationen, so tritt das Leiden während dieser Zeit nicht in Erscheinung. In dieser Hinsicht sind wir bei unseren Fällen nur auf Vermutungen angewiesen, da sich aus den vorliegenden anamnestischen Daten, die sich nur über 3 Generationen erstrecken, keine Anhaltspunkte gewinnen lassen, wo sich in der Aszendenz das postulierte zuerst erkrankte Familienmitglied findet.

Eine Rezessivität des hämolytischen Ikterus dürfte kaum in Betracht fallen, weisen doch alle bisherigen Beobachtungen früherer Autoren mit der größten Wahrscheinlichkeit auf ein ausgesprochenes dominantes Leiden.

Als weitere Erklärung bliebe noch zum Schluß die Mutation. Ganz abgesehen davon, daß dieser Begriff in der menschlichen Vererbungspathologie noch weiterer Klärung und Begründung bedarf, ist es höchst unwahrscheinlich, daß bei gesundem Keimplasma der Aszendenz nun innerhalb einer Generation unvermittelt 3 Mutanten auftreten. Bei diesem gleichzeitigen und mehrfachen Auftauchen einer Krankheit liegt die Annahme einer Keimschädigung bei den Vorfahren entschieden näher. Allerdings entzieht sich die Art und der Zeitpunkt des Eintrittes dieser Schädigung unserer Kenntnis völlig.

Wir sehen aus diesen kurzen Ausführungen, wie außerordentlich komplex diese Frage sich gestaltet und wie eine neue Beobachtung, die außerhalb des Rahmens der bisherigen liegt, scheinbar gesicherten Besitz wieder in Frage stellt.

Nachtrag bei der Korrektur: Fall 3 kam inzwischen im Alter von 4 Monaten ebenfalls unter dem Bilde einer schweren Anämie ad exitum. Durch die Obduktion wurde die klinische Diagnose bestätigt. Da der weitere klinische Verlauf verschiedene Abweichungen vom gewohnten Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus und auch der pathologisch-anatomische Befund in mancher Hinsicht Besonderheiten aufweist, deren ausführliche Besprechung den Rahmen dieses Nachtrages weit überschreiten würde, soll der Fall einer späteren Publikation vorbehalten bleiben.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Meulengracht,* Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. W. Klinkhardt. Leipzig 1922. — [2]) *Vaquez,* Gaz. d. hop. 1904. 328. — [3]) *Vaquez, Giroux* und *Aubertin,* Arch. d. mal. du cœur. 1908. Nr. 11. — [4]) *Guizetti,* Zieglers Beitr. 52. 15. 1912. — [5]) *Eppinger,* Hepato-Lienale Erkrankungen. J. Springer. Berlin 1920. — [6]) *Nägeli,* Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. J. Springer. Berlin 1923. — [7]) *M. B. Schmidt,* Verh. d. pathol. Gesellsch. 1912. 91. — [8]) *Eppinger* und *Charnaß,* Ztschr. f. Klin. Med. 78. 1. 1913. — [9]) *Gänßlen,* Naturwiss.-Ärztl. Verein Tübingen. 1922 u. Arch. f. Klin. Med. 140. 110. 1922. — [10]) *Barkan,* Klin. Wschr. 929. 1923. — [11]) *Freymann,* Klin. Wschr. 1922. 2229. — [12]) *Nonnenbruch,* Münch. med. Wschr. 1922. 1343.

XXI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

Über den Blutzucker im Hunger und über die glykämische Reaktion nach kleinen Dosen Zucker beim Säugling und Kleinkinde.

Von

Dr. FRANZ RUMPF,
Assistenzarzt an der Klinik.

Blutzuckerbestimmungen nach Zufuhr *kleiner Mengen Zucker* fehlen in der pädiatrischen Literatur. Systematische Untersuchungen des Blutzuckerspiegels nach Verfütterung von Zucker in *physiologischen Dosen* liegen nicht vor. Man gab Mengen, die den Gehalt einer Mahlzeit an Kohlehydraten beträchtlich überstiegen. Wir stellten uns die Aufgabe, die alimentäre Glykämie nach Eingabe *kleiner Quantitäten* bei Säuglingen und Kleinkindern zu verfolgen. Die *Kurve der Glykämie verwerten wir zur funktionellen Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels.*

1. Die Höhe des Blutzuckerspiegels beim Säugling.

Eine Reihe von Arbeiten orientiert über den Blutzuckerspiegel beim Säugling und Kleinkinde. Man kann gegen diese Bestimmungen *einwenden, daß sie den alimentären Faktor zu wenig* oder gar nicht *berücksichtigen.* Unsere Versuche zeigen, daß geringe Mengen Kohlehydrate den Blutzuckerspiegel stundenlang erhöhen.

Viele Autoren untersuchen $^1/_2$ Stunde nach einer Kohlehydratmahlzeit. Manche Forscher bemühen sich, einen „Nüchternwert" nach einer 4stündigen Nahrungspause zu bestimmen. Der Blutzucker soll nach längerem Fasten („Hungerwerte") nicht weiter sinken. Aus der Höhe des Blutzuckers ziehen sie Schlüsse auf den Kohlehydratstoffwechsel des Organismus.

Wir sind der Ansicht, daß Augenblickswerte nichts aussagen, daß erst die *Beobachtung der Hungerkurve* einen Blick in den Kohlehydrathaushalt gestattet. *Funktionelle Belastungsproben* von der Größe physiologischer Reize vertiefen die Kenntnisse.

Über *die Höhe des Blutzuckerspiegels* orientieren uns die Autoren:

(Die gesamte Literatur über Blutzucker beim Säugling findet sich in den Arbeiten.) (Siehe Tabelle I.)

Werten wir die Angaben der Literatur kritisch, so sehen wir, daß *Blutzuckerbestimmungen, die 0,090 % beim Säugling überschreiten, zu kurz nach der Nahrungsaufnahme gewonnen* wurden: sie sind durch alimentäre Faktoren beeinflußt.

Wir fanden *0,089* % Blutzucker nach 12stündigem Fasten als *höchsten Wert* beim Säugling. Die übrigen Werte erreichten diese Höhe bei kürzerem Fasten nie. Die kleinste Nahrungspause betrug 4 Stunden mit einem Blutzuckergehalt von 0,075%. Zur gleichen Ansicht gelangen die Autoren *Niemann* (l. c.; höchster Wert 0,085%), *Goetzky* (l. c.): von *Niemann* wurden die Werte von *Goetzky* nach 4stündiger Nahrungspause nachgerechnet; er fand als höchsten Wert 0,088% bei den Versuchen von *Goetzky*. *Mertz*[1]) findet im Durchschnitt 0,081%.

Wir bestätigen, daß die *„Nüchternwerte" kleinen Schwankungen* unterworfen sind, selbst bei Bestimmungen in sehr kurzen Intervallen. Der Grund der Schwankungen ist nicht bekannt.

Die *individuelle Höhe des Blutzuckers ist ein Ausdruck von endogenen und exogenen Faktoren* (Konstitution, Alter, Krankheit usw.). In ihrer Gesamtheit sind sie nicht bekannt.

Die Kurven bleiben bei psychischen Erregungen wie Schreien und Zornausbruch innerhalb der physiologischen Grenzen (*Frank* und *Mehlhorn* l. c.).

Der Blutzuckerspiegel wird beim Säugling durch Fasten erniedrigt, im Gegensatz zu Erwachsenen. Bei Tieren bleibt er im Hungern auch unverändert.

Die Untersuchungen am Erwachsenen stellten *Chauveau* und *Bang*[2]) sowie *Pollak*[3]) an.

Mogwitz (l.c.) fand bei Säuglingen im Hunger ein Absinken des Blutzuckerspiegels nach 15 Stunden. Der Blutzucker sank nach 2—3 Tagen auf die Hälfte. Seine Bestimmungen sind in großen Intervallen angestellt; wann das Fallen beginnt, ist nicht ersichtlich.

Wir gehen mit den zitierten Autoren einig und bezeichnen bei Säuglingen und Kleinkindern als *„Nüchternwerte"* einen *Blutzuckergehalt von 0,070—0,090* %, als *„Hungerwert" einen Gehalt unter 0,070* %.

Der „Nüchternwert" des Erwachsenen schwankt je nach den Autoren. Die Mittelwerte bewegen sich zwischen 0,080 und 0,101%, nach der Mikromethode *Bang* zwischen 0,090 und 0,101%. Das größte Material sammelte *Staub*[4]). Er fand bei *gesunden nüchternen Individuen,* die die Nacht hindurch gefastet hatten, einen mittleren Blutzuckergehalt von *0,096* % mit Grenz-

---

[1]) Arch. f. Kinderh. *69,* S. 81, 1921.

[2]) Der Blutzucker, S. 53, Bergmann 1913.

[3]) Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderh. *23,* S. 337, 1923.

[4]) Ztschr. f. klin. Med. *91,* S. 48, 1921.

Tabelle 1.

Name	Mittelwerte	Grenzwerte	Methode	Alter	Fasten
Cobliner, Zeitschr. f. K. *1*, 207, 1911	0,119 %	0,090—0,150 %	Moeckel-Frank	Säuglinge	3 Std.
Schirokauer, Jahrb. f. K. *79*, 581, 1914	0,106 %	0,080—0,130 %	„ „	8–14 Jahre	nüchtern
Goetzky, Zeitschr. f. K. *9*, 44, 1913	0,085 % 0,095 % 0,102 %	0,060—0,120 %	Bang	1—12 Tage 1—12 Mon. 1—12 Jahre	1/4—4 Std.
Bing u. Windelöw, Zeitschr. f. K. *9*, 64, 1913	0,103 %	0,071—0,133 %	„	1—13 Mon.	3 1/2 Std.
F. Heller, Zeitschr. f. K. *13*, 129, 1916	—	0,060—0,133 %	„	Neugeborene	1/4—3 1/2 Std.
Mogwitz, Monatschr. f. K. *12*, 569, 1914	—	0,070—0,110 %	„	Säuglinge	3 1/2—4 Std.
Frank u. Mehlhorn, Jahrb. f. K. *91*, 313, 1920	0,086 %	0,066—0,108 %	„	Kleinkinder	nüchtern
Einar Nystén, Akta paed. *1*, 79, 1921	0,107 %	0,085—0,128 %	„	Säugling	3 1/2 Std.
Bass, Am. Journ. of diseases of children 1915	—	0,072—0,113 %	Lewis-Benedickt	2—14 Jahre	nüchtern
Salomon, Biochem. Zeitschr. *90*, 39, 1818	—	0,080—0,120 %	„	2—8 „	nicht nüchtern
Cannata, La Paediatria, *27*, 513, 1917	—	0,084—0,100 % 0,074—0,100 % 0,076—0,094 %	„	2—5 „ 1 Tag, vor Nahrungsaufnahme 2—5 Tage	—
Mertz, Arch. f. K. *68*, 254, 1921	—	0,075—0,100 %	aus d. Literatur kritisch zusammengestellt	Säuglinge u. Kinder	4 Std.
Mertz u. Rominger, Arch. f. K. *69*, 81, 1921	0,081 %	0,060—0,101 %	Bang	Säugling	4 Std.
Bergmark, Jahrb. f. K. *80*, 373, 1914	—	0,080—0,090 %	„	4—10 Mon.	Nachtpause
Niemann, Jahrb. f. K. *83*, 1, 1916	0,079 %	0,070—0,085 %	„	Säuglinge	4—8 Std.
Goetzky (l. c) v. Niemann nachgerechnet	0,077 %	0,070—0,088 %	„	„	4 Std.
Rumpf (h. l.)	0,076 %	0,071—0,089 %	„	„	4—6 Std.

werten von 0,075 und 0,113%. *Punschel*[1]) stellte bei gesunden nüchternen Individuen, die die Nacht hindurch gefastet hatten, einen mittleren Blutzuckergehalt von *0,094*% fest; im *Alter* fand er den *Blutzucker erhöht:* zwischen 58 und 70 Jahren war er im Mittel *0,106*%, zwischen 70 und 91 Jahren im Mittel *0,110*%.

Vergleichen wir Werte Erwachsener und Säuglinge sowie Kleinkinder (s. u.), so sehen wir ein Ansteigen des Blutzuckers im Alter: *Der Blutzucker ist eine Funktion des Alters:* **je jünger das Individuum, desto tiefer der Blutzuckerspiegel.** Der Organismus nähert sich im Alter einer Konstitutionserkrankung, dem Diabetes mellitus.

2. Hungerversuche beim Säugling.

Wir bestimmten den Blutzucker nach *Bang*[2]). Ein Wert ist der Durchschnitt aus *drei Bestimmungen;* Unterschiede von 0,05 ccm 1/200-n-Thiosulfat wurden nicht berücksichtigt. Bestimmungen mit bekannten Dextroselösungen gaben uns Kontrollen.

Für die *Normalwerte und Normalkurven* verwandten wir das Blut von *gesunden Säuglingen.* Wir gaben bei den Hungerversuchen zur Befriedigung des Wasserbedürfnisses dünnen Schwarztee.

„Nüchternwerte" gehen bei kurzem Fasten oft in „Hungerwerte" über. Anderseits hielten sich „Nüchternwerte" bei längerer Karenz auf gleicher Höhe. Ein Ansteigen haben wir nie beobachtet. Wir können daraus auf den Kohlehydratstoffwechsel einige Schlüsse ziehen: sinkt der Zuckerspiegel rasch bei kurzem Nahrungsentzug, so liegt eine Störung im Regulationsmechanismus des Blutzuckers vor, der Organismus hat Kohlehydratmangel; das Kohlehydratbedürfnis des wachsenden Organismus findet darin seinen Ausdruck.

Die Geschwindigkeit des Fallens ist eine Funktion des Kohlehydrathaushaltes oder des Ernährungszustandes: **je geringer der Ernährungsstand, desto rascher fällt der Blutzuckerspiegel.**

Unsere Resultate[3]) (ca. 150 Fälle) lassen sich einteilen:

I. Abfall des Zuckerspiegels während des Hungerns.

a) Abfall von „Nüchternwerten" auf „Hungerwerte".

Im *Durchschnitt* fielen nach *9½ Stunden Fasten* die „Nüchternwerte" von *0,079*%, während weiteren 3stündigen Hungerns auf *0,063*%, während 6stündigen Fastens auf *0,053*%.

Die Werte nach der *kürzesten „Nüchternzeit"* waren: nach 4 Stunden Fasten 0,075%, nach 6 Stunden sank der Blutzuckerspiegel auf 0,063%.

---

1) Ztschr. f. klin. Med. *96,* S. 253, 1923.

2) „Das neue Verfahren", 2. Aufl. Mikromethoden z. Blutuntersuchung. Bergmann 1920.

3) Auf eine genaue Darstellung unseres Zahlenmaterials in Tabellen und Kurven müssen wir aus äußeren Gründen verzichten.

nach 7 Stunden 0,056%. Bei einem anderen Säugling: nach 4½ Stunden 0,087%, nach 8½ Stunden 0,076%, nach 11 Stunden 0,054%. Die *längste Hungerzeit* war 24 Stunden mit einem Blutzuckerspiegel von 0,071%, der nach 27 Stunden auf 0,059% sank.

b) Kleinerwerden von „Nüchternwerten".

Im *Durchschnitt* fielen die „Nüchternwerte" nach *7stündigem Fasten* von *0,087%* auf *0,077%* während weiteren 4stündigen Hungerns.

Die *kürzeste Fastenzeit* war 4½ Stunden mit einem „Nüchternwert" von 0,087%, der nach 4 Stunden auf 0,076% fiel. Die *längste Fastenzeit* war 10 Stunden mit einem „Nüchternwert" von 0,087%, der nach 2 Stunden auf 0,078% sank.

c) Kleinerwerden von „Hungerwerten".

Im *Durchschnitt* fielen die „Hungerwerte" nach *16stündigem* Fasten von *0,057%* auf *0,045%* während 19½stündigen Hungerns.

Die *kürzeste Fastenzeit* war 6 Stunden mit einem Blutzuckergehalt von 0,063%, der nach 1 Stunde auf 0,056% fiel. Die *längste Fastenzeit* war 24 Stunden mit einem Gehalte von 0,058%; nach 3 Stunden sank der Blutzuckerspiegel auf 0,046%.

II. Kein Abfall während der Versuchsdauer.

a) „Nüchternwerte".

Im *Durchschnitt* betrug nach *12stündigem* Fasten der Blutzucker *0,075%*, nach 15½ Stunden *0,075%*.

Die *kleinste Fastenzeit* war 4½ Stunden mit einem Gehalt von 0,073%, der sich nach weiteren 11½ Stunden auf 0,075% hielt. Die *größte Hungerzeit* war 24 Stunden mit einem Werte von 0,075%; nach weiterm 3stündigem Fasten war der Blutzucker 0,076%.

b) „Hungerwerte".

Im *Durchschnitt* betrug nach *18stündigem Fasten* der Blutzucker *0,063%*, nach 22 Stunden *0,062%*.

Die *kürzeste Hungerzeit* war 9 Stunden mit einem Blutzuckerspiegel von 0,059%, nach 12 Stunden stand er auf 0,052%. Die *längste Hungerzeit* war 24 Stunden mit 0,069%, nach 28 Stunden 0,066%.

Den *Einfluß des Fastens* zeigt folgende Zusammenstellung:

Stunden Fasten	Blutzucker			Verhältnis der „Nüchternwerte" zu den „Hungerwerten"
	Durchschnittswert	Maximum	Minimum	
nach 4 — 6	0,076%	0,087%	0,071%	5:0
„ 4½— 6½	0,076%	0,087%	0,063%	5:1
„ 7 — 9½	0,074%	0,085%	0,059%	5:4
„ 10 —11½	0,070%	0,087%	0,054%	5:5
„ 12 —14½	0,070%	0,089%	0,052%	4:5
„ 15 —18	0,059%	0,075%	0,044%	2:5
„ 21 —25½	0,061%	0,084%	0,052%	2:5
„ 26 —28	0,062%	0,084%	0.046%	1:5

Der Blutzuckerspiegel sinkt mit der Dauer des Fastens. In den ersten Stunden des Hungerns (4—6 Std.) treten nur „Nüchternwerte" auf (über 0,070%). *Schon nach 6½ Stunden* gesellt sich ein *„Hungerwert"* von 0,063% hinzu.

In der nächsten Periode werden die „Hungerwerte" häufiger; es überwiegen noch die „Nüchternwerte". Wir treffen immer tiefere „Hungerwerte". In den weiteren Perioden verschiebt sich das Verhältnis der „Nüchternwerte" zu den „Hungerwerten" zugunsten der „Hungerwerte". *Nach 26 bis 28 Stunden* treffen wir *noch* hohe *„Nüchternwerte", bis zu* 0,084%. *Die Hungerwerte werden immer kleiner mit der Dauer des Fastens.*

Einen einzigen auffallend geringen Wert fanden wir bei einem mit Eiweißmilch und wenig Kohlehydraten ernährten Kinde. Der Blutzucker nach 28 Stunden Fasten von 0,030% steht weit unter dem nächsten Wert von 0,046%. Auch in der Periode (21 bis 25½ Stunden) weist das gleiche Kind einen niederen Spiegel auf (0,041%).

Beim Säugling ist der Blutzuckerspiegel eine Funktion des Hungerns : **je länger der Säugling fastet, desto tiefer sinkt der Blutzuckerspiegel.**

Das Sinken des Blutzuckers ist wahrscheinlich ein Ausdruck des erhöhten Stoffwechsels des Säuglings; der junge Organismus versteht zugeführte Kohlehydrate rascher zu verwerten als der Erwachsene.

Resultate: Die Säuglinge zeigen während der *ersten Stunden des Fastens nur „Nüchternwerte"* (über 0,070%). Bei langem *Fasten* kommen sie in die Zone der *„Hungerwerte"* (unter 0,070%). Je *länger der Entzug* der Nahrung dauert, um so *häufiger* werden die *„Hungerwerte"*. „Nüchternwerte" sind noch nach 27stündigem Fasten anzutreffen. (Höchste Werte: 0,076%, 0,084%). Der Grund der verschiedenen „Hungerwerte" bei Erwachsenen und Säuglingen ist nicht offensichtlich; anscheinend sind die feineren Mechanismen des Kohlehydratstoffwechsels daran beteiligt (Glykogenbildung und Abbau?).

Wir betonen, daß die Säuglinge vor den Versuchen mit einer Nahrung gefüttert wurden, die kalorisch dem Bedürfnis genügte.

3. Alimentäre glykämische Reaktion.

Um einen Einblick in die Regulationsvorgänge des Blutzuckerspiegels zu gewinnen, greifen wir zur *glykämischen Reaktion* nach Zufuhr von Dextrose und anderen Zuckern. Der Ablauf der Belastungsproben gibt uns wahrscheinlich ein Maß der fermentativen Tätigkeit des Organismus. *Wir verwenden kleine Mengen, die eben einen deutlichen Ausschlag machen,* und sehen darin einen Vorteil. Bisher wurden meist Dosen gefüttert, die der Kohlehydratzufuhr in einem Tage gleichkommen.

Unsere Quantität entspricht dem Zuckergehalt einer kleinen Mahlzeit: Die Reaktion verläuft in kürzerer Zeit. Die Intervalle zwischen den Analysen können kürzer gewählt werden: man erhält eine genauere Kurve. Eine

Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren wird ausgeschaltet. Eine Schädigung des Kindes tritt nicht auf, kein Erbrechen, kein Durchfall. Die Säuglinge zeigen keinen Widerwillen gegen das Getränk.

An dieser Stelle beschäftigen uns nur *Versuche mit Dextrose*. Bisher stellten folgende Autoren Belastungsproben mit Dextrose an:

Tabelle 2.

	Alter	Dextrose total	pro Kilo	Anstieg des Blutzuckers
Bergmark, **J. f. Khlk. *80*, 372, 1914**	**Säuglinge 4—10 Mon. 3 Fälle**	7,8—20 g	**2—4 g**	**0.080 % auf *0.185* % nach 1—1½ Std., Dauer 2 Stunden**
	Kind 13 J.	50 g	1,3 g	
Frank u. Mehlhorn, **J. f. K. *91*, 313, 1920**	**1 Kind 1 J.**	51 g	**8 g**	**0.070 % auf *0,195* % nach ½ Std., D..uer 6 Std., 2. Zacke erwähnt**
Goetzky, **Z. f. K. *27*, 195, 1921**	**Säuglinge Anzahl?**	—	**2—8 g**	**0,070 % auf *0 150* % bis *0,200* (—0,230) % nach ½—1 Std., Dauer 2 Std.**
G. Moqwitz, **M. f. K. *12*, 569, 1914**	**1 Säugling 11 Mon.**	21,6 g	**4 g NB. Bei 1—3 g fand er keine Erhöhung**	**0,087 % auf *0.184* % nach ½ Std., Dauer ?**
Mertz u. Rominger, **Arch. f. K. *69*, 81, 1921)**	**Säuglinge 25 Fälle**	30 g 50 g 20 g	**8—15 g**	**0,081 % auf *208* % nach ½—1½ Std., Dauer 3 Std.**
Rumpf (h. l.)	Säuglinge (Kleinkinder)	—	per os **1,3 g** (subkutan **0,3 g**)	**0,076 % auf *0.104* bis *0,185* % nach 8—36 Minuten, Dauer 80—154 Minuten**

Aus der Tabelle 2 ergibt sich: **je größer die Belastung mit Dextrose, desto höher der Anstieg und desto länger die Verlaufsform der Blutzuckerkurve.** *Die glykämische Reaktion ist eine Funktion der Belastung.*

Für die Versuche wählten wir eine Menge Dextrose, die einen deutlichen Anstieg des Blutzuckers erkennen ließ. Für Erwachsene ist das nach *Staub* (l. c.) bei 20 g Dextrose, das heißt pro Kilogramm Körpergewicht bei ca. 0,3 g Dextrose, der Fall. *Mit so kleinen Dosen vermißten wir einen Anstieg der Blutzuckerkurve:* Die Kurve verlief wie eine Hungerkurve. Wir mußten die *3—4fach größere Menge* geben, **das ist 1,0 bis 1,5 g Dextrose pro Kilo Körpergewicht,** um einen *Anstieg* in dem Maße zu erhalten, *wie ihn 0,3 g Dextrose beim Erwachsenen* bewirkte.

Physiologisch ist diese Tatsache sehr interessant. Wenn wir auch nicht genau über den Mechanismus der alimentären Glykämie orientiert sind, so weist das Ergebnis darauf hin: je geringer der Anstieg des Blutzuckerspiegels und je rascher der Ablauf der Kurve, um so größer die Assimilationsfähigkeit

des Organismus, um so befähigter ist er, eine gegebene Aufgabe mit seinen Fermenten zu lösen. Der Säugling, der erst bei *ca. 1,0 -1,5 g Dextrose* Belastung eine *Erhöhung des Blutzuckerspiegels* zeigt, ist für Zucker viel assimilationsfähiger als der Erwachsene.

Von der alimentären Glykämie bis zur konstanten Erhöhung des Blutzuckers beim Diabetes ist nur ein gradueller Schritt. Die *Anlage zum Diabetes* ist im Älterwerden des Organismus begründet. Sie *ist eine Funktion des Lebensalters:* **je älter das Individuum, desto größer die Disposition, an Diabetes zu erkranken.** Der fermentative Bestand des Körpers für Auf- und Abbau der Kohlehydrate erleidet eine Schwächung mit der Entwicklung des Körpers.

Diese Tatsache illustriert, warum im jugendlichen Alter der Diabetes so selten ist, und weshalb er einen so schweren Verlauf nimmt. Je jünger ein Individuum, um so tiefgreifender müssen die pathologischen Veränderungen sein, um eine konstante Erhöhung des Blutzuckerspiegels herbeizuführen.

Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters: **Die Blutzuckerkurve steigt bei gleich großer Belastung höher an und die Dauer ist um so länger, je älter das Individuum.**

Punschel (l.c.) bestätigt diesen Satz für jugendliche und alte Erwachsene.

Die alimentäre Glykämie wird von den meisten Autoren anerkannt; einzelne bestreiten sie, so *Heller* (l. c.). *Mogwitz* (l. c.) bekam beim Säugling eine alimentäre Glykämie mit 4 g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht. Bei 1—3 g trat keine Erhöhung des Blutzuckers ein. Seine Technik erklärt die Resultate. Er bestimmt Mittelzahlen, die mehr als 0,015% differieren. Wir berücksichtigen Werte nur mit einem 2—3mal geringeren Unterschied.

Wir fütterten die Dextrose in 10%iger wäßriger Lösung; die Kinder tranken gern, da sie hungrig waren.

Die glykämische Reaktion des Organismus wird durch eine *Kurve* dargestellt:

1. *Der Zeitpunkt des Anstieges* ist abhängig von der Motilitätsfunktion und den Resorptionsverhältnissen des Magen-Darm-Kanals. 2. Die *Schnelligkeit* und *Höhe* des *Anstieges* sind bedingt durch eine physiologische Insuffizienz der Glykogenspeicherung der Leber oder sind ein Ausdruck der vermehrten Zuckerausschüttung der durch Zuckerzufuhr gereizten Leber. 3. Die *Dauer* unterrichtet uns über die Schnelligkeit des Zuckerverbrennungs- oder Glykogenisierungsvermögens, vor allem der Muskeln; sie kann durch eine Rückresorption aus den Nierenkanälchen bedingt sein.

Die *Bedeutung der Glykämie* für den Organismus wird durch die *Höhe* und durch die *Dauer* der Reaktion bestimmt, wie sie in den Flächen der Kurven, in deren Integralen [*Löffler*[1])] zum Ausdruck kommt.

---

[1]) *Löffler*, Biochem. Ztschr. *127*, S. 316, 1922.

Wir bestimmten den Blutzucker nach verschieden langem Fasten in Intervallen von 5—10 Minuten in der ersten Stunde nach der Dextrosefütterung, von 10—15 Minuten in der zweiten Stunde, von der dritten Stunde an alle 30—60 Minuten (zirka 80 Fälle).

1. *Glykämische Reaktion bei „Nüchternwerten".*

Im *Durchschnitt* betrug bei einem „Nüchternwert" von *0,079%* nach 13stündigem Nüchternsein bei einer Belastung von *1,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,051%* nach *33* Minuten. Der „Nüchternwert" wurde nach *120* Minuten wieder erreicht.

In der Hälfte der Untersuchungen wurde eine *zweite Zacke* beobachtet. Der Anstieg war im Durchschnitt 0,034% nach 71 Minuten.

Der *höchste Anstieg* der ganzen Kurve war 0,081% nach 25 Minuten, der *geringste* 0,024% nach 25 Minuten. Die *größte Dauer* des *Anstieges* war 60 Minuten mit einer Erhöhung von 0,045%, die *kleinste* 10 Minuten mit 0,058%. Die *größte Dauer der Reaktion* war 170 Minuten bei einer Erhöhung von 0,058%, die *kleinste* 70 Minuten bei einer Erhöhung von 0,081%.

Der *maximale* Anstieg der *zweiten Zacke* betrug 0,076% nach 40 Min. der minimale 0,016% nach 50 Minuten, die *kleinste Zeit* bis zum Erreichen der zweiten Zacke 40 Minuten, die *größte* 130 Minuten.

2. *Glykämische Reaktion bei „Hungerwerten".*

Im *Durchschnitt* war bei einem „Hungerwert" von *0,059%* nach 12-stündigem Fasten bei einer Belastung von *1,3* g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,054%* nach *36* Minuten. Der Anfangswert wurde nach *154* Minuten erreicht.

In der Hälfte der Fälle wurde eine zweite Zacke beobachtet.

Der *Anstieg* betrug im *Maximum* 0,098% nach 40 Minuten, im *Minimum* 0,027% nach 20 Minuten. Die *größte Dauer des Anstieges* betrug 60 Minuten bei 0,048%, die *kleinste* 15 Minuten bei 0,051%. Die *größte* Dauer der Reaktion betrug 180 Minuten bei einem Anstieg von 0,092%, die *geringste* 130 Minuten bei 0,038%.

Der *größte Anstieg* der *zweiten Zacke* betrug 0,048% nach 75 Minuten, der *geringste* 0,022% nach 90 Minuten, im *Durchschnitt* 0,038% nach 80 Minuten.

Beim Betrachten der Kurven erkennen wir *Gesetzmäßigkeiten:* die Schnelligkeit und Höhe des Ansteigens, die Dauer, die inkonstante zweite Zacke sind in gewissen Grenzen voneinander abhängig. Die *Verschiedenheiten* sind durch die komplexen Faktoren der Glykämie bedingt. Im einzelnen Falle sind sie schwer zu analysieren. Bei dem Durchschnittwert hat die Fastenzeit keinen deutlichen Einfluß auf die glykämische Reaktion. Nur bei der Betrachtung einzelner Fälle zeigen sich Unterschiede. **Je länger der Säugling gehungert hat, je schlechter der Ernährungszustand ist, um so ausgiebiger die Kurve, um so höher der Anstieg und um so länger die Dauer.**

4. Glykämische Reaktion nach subkutaner Zufuhr.

Um den Magen-Darm-Kanal auszuschalten, injizierten wir Dextrose subkutan. Ein Anstieg gleicher Größe wie bei der

Verfütterung wurde mit viel kleineren Dosen, mit **0,2—0,4 g Dextrose** pro Kilogramm Körpergewicht, in 10%iger wäßriger Lösung erzielt.

Irgendwelche Beeinflussung oder Schädigung des Organismus sahen wir nie. Parahepatisch zugeführter Zucker soll sofort im Urin ausgeschieden werden. [Varela und Rubino in der Arbeit von Rosenberg[1]]. Wir fanden *nie eine Reduktionsprobe* noch eine Drehung des polarisierten Lichtes; auch bei der Verfütterung trat *nie Zucker* im *Harn* auf.

Zum Studium der Kurve mußten wir in den ersten 20 Minuten alle 2 bis 4 Minuten einen Wert bestimmen. Später genügten die oben erwähnten Intervalle.

Die Glykämie bei subkutanen Injektionen.

1. „Nüchternwerte".

Im *Durchschnitt* war bei einem „Nüchternwert" von *0,075*% nach 18 Stunden Hungern bei einer Belastung mit *0,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,028*% nach *8 Minuten.* Die Dauer betrug *80 Minuten.*

Eine zweite Zacke beobachteten wir nicht.

Das *Maximum des Anstieges* betrug 0,030% nach 10 Minuten bei 9½-stündigem Fasten. Das *Minimum* war 0,027% nach 5 Minuten bei 24-stündigem Fasten. Die *Dauer* war immer 80 Minuten. Die *Fastenzeit* war 9½—24 Stunden.

2. „Hungerwerte".

Im *Durchschnitt* betrug bei einem „Nüchternwert" von *0,058*% nach 20stündigem Fasten bei einer Belastung mit *0,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,042*% nach *11 Minuten.* Die Dauer betrug *85 Minuten.*

Ein einziges Mal beobachteten wir eine *zweite Zacke* von 0,050% nach 20 Minuten.

Das *Maximum des Anstieges* war 0,054% nach 10 Minuten, das *Minimum* 0,029% nach 10 Minuten. Die *kleinste Dauer* 70 Minuten mit einem Anstieg von 0,044% nach 16 Minuten, die *längste* 120 Minuten bei einem Anstieg von 0,054% nach 10 Minuten. Die *Fastenzeit* betrug 9 bis 27 Stunden.

Die Kurven zeigen, daß in kleinen Mengen *parahepatisch zugeführte Dextrose* in kürzester Zeit resorbiert wird. Der Zucker wird nicht durch die Nieren ausgeschieden und ruft eine ähnliche glykämische Reaktion hervor wie der per os zugeführte Zucker, mit dem Unterschied, daß der *Anstieg viel rascher* erfolgt. Die Höhe und der *Abfall* weisen *keine* wesentlichen *Differenzen* auf.

Die Glykämie nach Injektion von Zucker ins subkutane Gewebe gibt uns in zuverlässiger Weise Auskunft über den Kohlehydrathaushalt des Organismus; der gesamte *Magen-Darm-Kanal* ist *ausgeschaltet.* Sie läßt sich in gleicher Art verwenden wie die alimentäre glykämische Reaktion nach oraler Zufuhr von Zucker in kleinen Dosen. Leider sind in der Litera-

[1]) Arch. f. experiment. Pathol. u. Therapie. *93*, S. 208, 1922.

tur unseres Wissens keine Vergleichswerte niedergelegt. Der Organismus antwortet bei einer *4fach kleineren Dosis* mit einer Erhöhung des Blutzuckers auf subkutane Zufuhr. Wir bezeichnen die subkutane Injektion von Dextrose als die Methode der Wahl zur Prüfung der glykämischen Reaktion.

Die glykämische Reaktion bei „Hungerwerten" ist nach subkutaner Injektion einer bestimmten Dosis Dextrose größer als bei „Nüchternwerten". Beim Betrachten einzelner Kurven sehen wir den Einfluß der Kost und des Ernährungszustandes. *Die glykämische Reaktion bei subkutaner Zufuhr ist eine Funktion des Fastens und des Ernährungszustandes:* **je tiefer der Blutzucker gefallen ist infolge Hungerns, schlechten Ernährungszustandes oder geringen Kohlehydratgehaltes der Kost, desto höher steigt die Belastungskurve, und desto länger dauert sie.**

Das Kleinkind.

Bei Kleinkindern sind unsere Untersuchungen nicht so zahlreich (zirka 10 Fälle, 25 Fastenwerte). Die Mittelwerte sind daher als weniger exakte anzusehen.

„Nüchternwerte" fanden wir noch nach 32 Stunden Fasten (**„Nüchternwert" im Mittel 0,088 °/₀,** höchster Wert 0,090 %).

Wir trafen erst bei *längerem Fasten „Hungerwerte"* (22 Stunden). Nach 24 Stunden Hungern war der mittlere Blutzuckerwert 0,064 % (kleinster Wert 0,053 %).

Die „Nüchternwerte" liegen bei Kleinkindern etwas *höher* als bei Säuglingen. Der Satz bestätigt sich: *der Blutzucker ist eine Funktion des Alters:* **je älter das Individuum, desto höher der Blutzuckerspiegel.**

Der „Nüchternwert" hält sich *längere* Zeit in der Höhe; *„Hungerwerte"* liegen *weniger tief* bei Kleinkindern als bei Säuglingen.

Belastungsproben liegen nur per os vor. Bei Zufuhr von **0,7—1,0 g Dextrose** pro Kilogramm Körpergewicht erreichten wir *gleich* hohe und gleich lange Kurven wie *beim Säugling* mit einer Belastung von *1,3—2,0 g* Dextrose.

Bei Zufuhr von 1,7—2,3 g waren die Kurven *höher und länger.* Oft beobachteten wir eine zweite Zacke.

Der Satz besteht zu Recht: *Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters:* **je jünger das Individuum, desto geringer der Anstieg und desto kürzer die Dauer der Kurvenverlaufes bei gleicher Belastung.**

Alimentäre Glykämie nach oraler Zufuhr.

1. *„Nüchternwerte".*

Der *Anstieg* betrug 0,027—0,039 % bei einer Belastung von 0,7—1,0 g

Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht nach 15—60 Minuten, *die Dauer* 60—120 Minuten.

2. „Hungerwerte".

Der *Anstieg* betrug bei einer Belastung von 0,7—1,0 g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht 0,024—0,039% nach 15—60 Minuten, die *Dauer* 120—180 Minuten.

Wir erwähnen noch einige **interessante Verlaufsformen** der Kurven bei *gesunden* und *kranken* Säuglingen.

Die *Belastungskurven* verlaufen *individuell spezifisch*; werden sie wiederholt, so werden alle Zacken und Formen treu nachgebildet. Ob die Belastung bei einem „Nüchternwert" oder einem „Hungerwert" nach kürzerem oder längerem Fasten beginnt, ist irrelevant. Die Ausschläge sind etwas höher nach größerer Karenzzeit.

Bei *akuten Dyspepsien* zeigt sich im Stadium der therapeutischen knappen Ernährung mit entrahmter Milch ohne oder mit geringem Zusatz von Kohlehydraten ein *langsamerer Anstieg*, eine *höhere Zacke*, ein *protrahierterer Verlauf*, als einige Tage später bei voller Nahrung und guten Stühlen, trotzdem der „Nüchternwert" im dyspeptischen Zustande und in der Gesundheit der gleiche war. Über identische Verlaufsformen verfügen wir bei „Hungerwerten".

Bei mit *reichlich Kohlehydrate* ernährten Kindern ist der rasche Anstieg mit *schnellem Ablaufe* charakteristisch. Die Gewöhnung an Zuckerzufuhr bewältigt auch bei großem Angebot die Aufgabe rasch; anscheinend verfügt der Körper über reichliche Fermente für den Zuckerstoffwechsel.

Bei *eiweiß*- und fettreicher Kost mit relativ wenig Kohlehydratgehalt (Eiweißmilch, Eiweißrahmmilch) ist der Kurvenverlauf viel imposanter als bei zuckerreicher Kost: ein *hohes Ansteigen* und ein *langsames Abfallen*, die Toleranz für Kohlehydrate wird durch eiweißreiche Kost geschwächt.

Frühgeburten weisen eine kleine, *wenig ausgiebige* Kurve auf. Sie besitzen anscheinend genügend Regulationsvorgänge, die Zuckerzufuhr rasch zu bewältigen. Bei *Hypoplasten* ist der Verlauf *maximal*; der Körper verfügt über wenig Assimilationsmechanismen.

Vergleichen wir Belastungsproben mit Dextrose nach *subkutaner* Injektion und nach *Verfütterung*, so sehen wir abgesehen von der verschiedenen Schnelligkeit des Anstieges einen individuell spezifischen Verlauf; beide Kurven sind einander *ähnlich*.

Resultate.

1. „Nüchternwerte“.

Bei *Säuglingen* steht der Blutzuckerspiegel 4—6 Stunden nach der letzten Mahlzeit auf *0,076*% („Nüchternwert“). (Maximum 0,089%, Minimum 0,071%.)

Beim *Kleinkinde* ist der „Nüchternwert“ *0,083* % (Maximum 0,090%). Viele Blutzuckerwerte in der Literatur sind durch alimentäre Faktoren erhöht.

Beim erwachsenen *Jugendlichen* beträgt der Blutzucker *0,095%, im Alter 0,108%*.

Der Blutzuckerspiegel ist eine Funktion des Lebensalters: **je älter das Individuum, desto höher der Blutzuckerspiegel.**

2. Hungerversuche.

„Nüchternwerte“ gehen beim Säugling während des *Fastens* in *„Hungerwerte“* über („Nüchternwerte“: 0,070%—0,090% „Hungerwerte“: unter 0,070%).

Der Blutzuckerspiegel ist eine Funktion des Hungerns: **je länger der Säugling fastet, desto tiefer sinkt der Blutzuckerspiegel.**

Der „Durchschnittsnüchternwert“ von *0,076*% sinkt nach 28 Stunden Hungern auf *0,062*%.

Der *kleinste* beobachtete Wert betrug nach 28 Stunden Fasten beim gesunden Säugling 0,046%, beim ernährungsgestörten Säugling 0,030%.

Die Geschwindigkeit des Fallens des Blutzuckerspiegels ist eine Funktion des Ernährungszustandes: **je schlechter der Ernährungszustand, desto rascher fällt der Blutzuckerspiegel während des Fastens.**

Nach 28 Stunden Hungern betrug der höchste Wert 0,084%, der kleinste 0,046%.

3. Die alimentäre glykämische Reaktion.

Die alimentäre Glykämie ist eine Funktion der Belastung: **je mehr Kohlehydrate verfüttert werden, desto höher und länger der Verlauf der Belastungskurve.**

Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters: **Bei gleichgroßer Belastung mit Dextrose steigt die Blutzuckerkurve höher an und dauert länger, je älter das Individuum.**

Die kleinste Menge Dextrose, die eine deutliche alimentäre glykämische Kurve erzeugt, betrug beim *Säugling 1,3 g* Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht, beim *Kleinkind 0,7 g*, beim *Erwachsenen 0,3 g.*

Beim Säugling war bei unseren Versuchen das Maximum des Anstieges 0,098%, das Minimum 0,024%.

Der junge Organismus ist für Zucker assimilationsfähiger als der alte.

Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Kohlehydratgleichgewichts des Organismus: **je länger die Fastenzeit, je schlechter der Ernährungszustand, je kleiner der Kohlehydratgehalt der Kost, um so ausgiebiger die Kurve, um so höher der Anstieg und um so länger der Verlauf.**

4. *Die glykämische Reaktion nach subkutanen Injektionen.*

Der Magen-Darm-Kanal mit seinen Imponderabilien wird ausgeschaltet. *0,3 g Dextrose subkutan* rufen beim Säugling eine *gleich* starke glykämische Reaktion hervor wie die *Verfütterung von 1,3 g* Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht.

Die subkutane Injektion von Dextrose ist die Methode der Wahl zur Prüfung der glykämischen Reaktion.

Die glykämische Reaktion nach subkutanen Injektionen von Dextrose ist eine Funktion des Hungerns und des Ernährungszustandes: **je tiefer der Blutzuckerspiegel gefallen ist infolge Hungerns, geringen Kohlehydratgehaltes der Kost oder schlechten Ernährungszustandes, desto höher steigt die Belastungskurve, und desto länger dauert sie.**

Beim Säugling stieg der Blutzuckergehalt im Maximum bei „Nüchternwerten" 0,030%, bei „Hungerwerten" 0,054%.

N.B. Aus äußeren Gründen mußten wir auf eine genaue Darstellung unseres Zahlenmaterials in Kurven und Tabellen verzichten.

Nachtrag bei der Korrektur: In Bestätigung unserer Ergebnisse fanden wir bei **Kindern** einen Blutzuckergehalt im Durchschnitt von **0,088** % (ca. 35 Fälle).

Bei Kindern zwischen **3** und **7** *Jahren* betrug der Blutzucker im Durchschnitt **0,085**% (Maximum 0,107%, Minimum 0,074%).

Bei Kindern zwischen **10** und **14** *Jahren* betrug der Blutzucker im Durchschnitt **0,091**% (Maximum 0,102%, Minimum 0,078%). Diese Werte bestätigen den Satz: Der *Blutzuckerspiegel steigt mit dem Lebensalter an.*

XXII.

Über das Verhalten der Stirnfontanelle im ersten Lebensjahr.

Von

Dr. PETER RYHINER (Basel).

Die Literaturangaben über das Verhalten der Stirnfontanelle im ersten Lebensjahr und über den Vorgang ihres Verschlusses sind sehr spärlich und widersprechen sich in auffallender Weise.

Elsässer, der, in seiner klassischen Arbeit über den weichen Hinterkopf, als erster Messungen der Fontanelle in den verschiedenen Monaten ausführte, kam zu dem Schluß, daß bis zum 9. Monat eine langsame Vergrößerung stattfinde und erst hernach das regelmäßige Kleinerwerden beginne. *Friedleben* und *Rhode* fanden nach ihm ähnliche Resultate.

Diesen Befunden widersprach *Kassowitz*, der bei seinen Messungen beim normalen Kind von Geburt an eine stetige Verkleinerung fand und die bei vielen Säuglingen festgestellte Vergrößerung in den ersten Monaten als Symptom von Rachitis deutete. Spätere Untersucher, wie *Hochsinger*, *Nikiforoff* unter *Gundobin* sowie *Michael Cohn*, bestätigen zwar die *Kassowitz*schen Angaben; alle Arbeiten weisen aber den Mangel auf, daß sie nur auf vereinzelten regelmäßigen Messungen am selben Kinde, meistens auf Durchschnittsresultaten einer größeren Anzahl von Kindern im gleichen Altersmonat basieren. Bei der großen individuellen Verschiedenheit der normalen Fontanellengröße kann das zu einem erheblichen Fehlresultat führen. Außerdem sind die Messungen teilweise mit Methoden gewonnen, deren Genauigkeit angezweifelt werden kann.

Völlig abgeklärt ist die Frage in der Literatur demnach nicht; so findet sich in den neueren pädiatrischen Lehrbüchern, die das Thema erwähnen (*Kassowitz*, *Czerny-Keller*, *Feer*, *Birk*), die *Kassowitz*sche Ansicht aufgeführt, während von berufener anatomischer Seite (*Bardeleben*, Eulenburgs Realenzyklopädie 1913) die alte *Elsässer*sche Angabe gelehrt wird. Ich

bin daher meinem verehrten früheren Chef Herrn Prof. *Feer* für die Anregung, Fontanellenmessungen an größeren Serien von Säuglingen systematisch durchzuführen, sehr dankbar.

Die Technik der Messung geschah nach der in der *Feer*schen Diagnostik genauer beschriebenen Methode, die wohl allen Anspruch auf Genauigkeit erheben darf. Hierbei werden die beiden diagonalen Durchmesser bestimmt, und zwar so, daß der Untersucher seine beiden Daumennägel senkrecht auf die Mitte des freien Randes der einander schräg gegenüberliegenden, die Fontanelle begrenzenden Knochen legt, während eine Hilfsperson mit dem Fontanellenzirkel (ungefähr einem verkleinerten Beckenzirkel entsprechend) den Abstand der Daumennägel bestimmt.

Bei einiger Übung sind mit der Methode Meßfehler über 1 bis höchstens 2 mm zu vermeiden. Mit der erstmaligen Messung nach der Geburt muß bis zum Verschwinden der Kopfgeschwulst zugewartet werden, da deren Vorhandensein die Messung eventuell ungenau macht. Von einer Flächenberechnung, die bei der ungleichmäßigen Form der Fontanelle doch keine exakten Werte ergibt, wurde abgesehen; wir geben in der nachfolgenden Tabelle einfach die diagonalen Durchmesser in Millimetern an, und zwar bezieht sich die erste Zahl jeweils auf die Distanz vom linken Frontale zum rechten Parietale, die zweite vom rechten Frontale zum linken Parietale.

Die Messungen wurden anfänglich an zirka 150 Kindern ausgeführt, die zuerst monatlich, später aus äußeren Gründen (Zeitmangel während der Grippeepidemie) noch zirka zweimonatlich gemessen wurden. Ungefähr 50 anfänglich mitgemessene Kinder wurden nach Auftreten von Rachitis ausgeschaltet, so daß die Endresultate auf 100 Kindern beruhen, von denen 43 normale, 57 rachitische waren (im Gesamtmaterial 28 % normale).

Infolge der individuell stark verschiedenen Größe der Fontanelle, sowie auch wegen ihrer sehr ungleich raschen Verkleinerung beim einzelnen Kind, schien uns eine Durchschnittsberechnung kein genaues Bild abzugeben, und wir zogen daher vor, auf der Tabelle verschiedene Typen, die sich bei den Messungen mehrfach ergaben, in je einem Fall aufzuführen.

Resultate beim normalen Kind: Die Art der Involution ist keine ganz gleichartige; in einer Anzahl von Fällen findet sich eine ziemlich gleichmäßige Verkleinerung das ganze erste Jahr hindurch; bei anderen, namentlich bei Kindern mit größerer

Beispiele von Fontanellenmaßen in Millimetern.

	Normale					Übergang		Rachitische									
								leichte			mittelschwere			schwere			
Name	P. R.	B. M.	J. G.	M. H.	M. S.	B. H.	H. K.	B. B.	C. P.	S. G.	V. W.	R. P.	W. H.	M. B.	R. M.	K. N.	Name
Journal-Nr.	132	9	4	16	29	64	104	2	108	47	85	48	77	25	107	128	Journal-Nr.
Geburt	18:20	22:18	23:18	28:24	30:26	27:30	40:33	18:19	21:18	14:13	27:32	31:36	24:26	35:38	26:25	41:38	Geburt
1 Monat	18:19	21:18	21:18	26:23	25:23	23:24	36:28	18:21	18:17	16:14	27:28	27:30	28:26	34:36	27:27	35:31	1 Monat
2 Monate	17:17	18:16	17:17	23:21	20:21	22:19	30:29	17:18	18:16	17:15	23:25	25:27	24:26	34:36	22:22	33:25	2 Monate
3 „	15:15	16:14	16:15	19:20	19:18	21:19	30:27	18:19	18:16	15:15	23:26	22:24	22:23	35:37	24:24	30:26	3 „
4 „	14:13	13:14	14:16	18:16	18:16	21:19	29:27	17:16	15:14	14:13	23:26	24:23	21:22	34:36	23:24	36:29	4 „
5 „	13:13		12:13	17:16	16:14	21:19	29:28	17:17			23:27	23:24		39:39	24:25		5 „
6 „	11:11	11:12	9:11				26:28	16:16	13:12			20:22	24:25	40:37		42:35	6 „
7 „	9:7			14:14	11:11		26:27	15:16		9:9	23:27	19:22			19:20	47:40	7 „
8 „	8:6	8:10	8:9			19:19	26:26		11:10		22:26	19:22	23:23	41:40	23:20		8 „
9 „		7:8	7:8	11:12	9:10	19:19	24:22	13:16		6:10	21:26	20:23	19:19		20:20	45:40	9 „
10 „		6:6	6:7	10:11	7:8		21:17	12:14	9:8	6:7				39:40		45:40	10 „
11 „	zu			9:8		18:19	19:16	12:13			20:25	24:27	17:16		20:20		11 „
12 „		zu															12 „

Fontanelle, geht die hauptsächlichste Verkleinerung im ersten Quartal vor sich. Schließlich tritt in der Mehrzahl der Fälle eine raschere Verkleinerung noch einmal gegen den Zeitpunkt des vollständigen Verschlusses hin auf.

Regelmäßig aber findet sich bei jedem normalen Kind eine von Geburt an fortschreitende, monatlich feststellbare Verkleinerung der Fontanelle. Jedes Größerwerden, vielleicht sogar jeder Stillstand deutet auf pathologische Verhältnisse hin.

Die Tendenz zum Kleinerwerden der Fontanelle scheint eine außerordentlich große zu sein; so zeigte sich bei zwei Fällen von Pylorusstenose, die untersucht wurden, daß weder Körperlänge noch Kopfumfang der stark heruntergekommenen Kinder zugenommen hatte, während eine Verkleinerung der Fontanelle im gleichen Zeitraum stattfand. Auch während schwerer Ernährungsstörungen wurde Ähnliches beobachtet, wobei allerdings die eventuell durch Austrocknung mitbedingte Verkleinerung in Betracht zu ziehen ist.

Übergangsfälle: In einer zweiten Gruppe sind Fälle untergebracht, die zwar zu keiner Zeit rachitische Erscheinungen zeigten, weder Kraniotabes noch Rosenkranz, noch irgendein anderes Symptom englischer Krankheit, bei denen aber die Verkleinerung der Fontanelle außerordentlich langsam vor sich ging. Es war nun sehr auffällig, daß gerade diese Fälle eine besonders späte Dentition aufwiesen (11.—12. Monat I. Zahndurchbruch) und mit den statischen Funktionen, Kopfheben, Sitzen, Stehen und Gehen, gegenüber Gleichaltrigen zurück waren. Wir glauben daher nicht fehl zu gehen, wenn wir schon dieses Verhalten der Fontanelle nicht mehr als vollständig normal, sondern als Ausdruck einer leichtesten Form von Rachitis ansehen. Auch *Michael Cohn* spricht in seiner Arbeit von Fällen, bei denen sich die Rachitis nur an den Fontanellenrändern manifestiert.

Resultate beim rachitischen Kind: Absolut unregelmäßig geht die Verkleinerung der Fontanelle vor sich in Fällen, in denen ausgesprochene rachitische Erscheinungen vorhanden sind, und zwar geht diese Unregelmäßigkeit meist der Schwere der Rachitis ungefähr parallel.

1. In den *leichten* Fällen, in denen es nur zur Ausbildung einer Kraniotabes kommt, sind meist auch nur geringes anfängliches Stehenbleiben oder auch minimale Vergrößerung der Fontanelle zu konstatieren. Später folgt ungefähr normale Ver-

kleinerung, so daß der vollständige Verschluß meist im fünfzehnten Monat erreicht ist.

2. In den *mittelschweren* Fällen mit Kraniotabes, Rosenkranz, Zwiewuchs und dem ausgesprochenen Symptomenkomplex der Rachitis ist das Kleinerwerden, solange der krankhafte Prozeß besteht, meist wesentlich verzögert, und es kommt nicht nur im Anfang, sondern auch in den späteren Quartalen zu gelegentlicher Vergrößerung. Ebenso tritt auch bei Rachitis, die sich erst gegen Ende des ersten Lebensjahres manifestiert, leicht noch eine Vergrößerung der Fontanelle auf.

3. In den *schweren* Fällen kann endlich eine fast stetige Vergrößerung stattfinden, die ungefähr, wie es *Elsässer* angibt, um den 7.—9. Monat ihren Höhepunkt erreicht und ganz außergewöhnliche Maße ergeben kann.

Es scheint relativ häufig zu sein, daß Kinder, die später schwere rachitische Erscheinungen zeigen, schon mit auffallend großer Fontanelle geboren werden. Immerhin trifft es bei meinen Messungen nicht auf alle Fälle zu, wie bei *Michael Cohn*. Es ist aber vielfach auffallend, namentlich bei Frühgeburten, daß die Vergrößerung der Fontanelle, die wir als ein rachitisches Symptom auffassen, schon im ersten Monat in Erscheinung tritt. Diese Tatsache würde im Einklang stehen mit einigen neueren Arbeiten (*Yllpö, Dunham*), die das Auftreten der ersten rachitischen Erscheinungen bei Frühgeburten, entgegen der gegenwärtig geltenden Lehre, schon in den ersten Lebenswochen feststellen.

Die *Kassowitz*sche Angabe, daß im Frühjahr geborene Kinder eine größere Fontanelle als im Herbst geborene haben, stimmt in vielen Fällen mit meinen Messungen überein. Die Fontanellengröße ist aber individuell so stark verschieden, daß sich kaum ein Gesetz aus den Messungen machen läßt. Die größten Fontanellenmaße, die ich konstatierte, stammten jedenfalls von Frühjahrskindern, und diese Kinder wurden später meist rachitisch.

Außer durch Rachitis kann eine Vergrößerung der Fontanelle in seltenen Fällen natürlich auch durch intrakranielle Veränderungen, Hydrozephalus, Meningitis, Tumor usw. bedingt sein. So befand sich unter den regelmäßig gemessenen Kindern ein Fall, der im 7. Monat einer Tbc meningitis erlag, bei dem sich bereits eine leichte Vergrößerung der Fontanelle konstatieren ließ, als erst unbestimmte Prodromalsymptome

der Erkrankung (Temperaturen, verdrießliche Stimmung) vorhanden waren.

Besonders wichtig scheint mir das Resultat, daß beim Auftreten von Rachitis die Verkleinerung der Fontanelle schon sehr frühzeitig sich verzögert oder gar Vergrößerung eintritt; oft läßt das Verhalten der Fontanelle schon geraume Zeit vor Auftreten von Kraniotabes auf herannahende Rachitis schließen. Bei der Wichtigkeit, die einer möglichst frühzeitigen Therapie für die Ausheilung der Rachitis zugeschrieben wird, dürfte sich daher eine systematische Messung der Fontanelle empfehlen.

Literaturverzeichnis.

Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung. — — *Cohn, Michael,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. XXXVIII. 1894. — *Dunham,* Amer. journ. of dis. of childr. Vol. 26. 1923. — *Elsässer,* Der weiche Hinterkopf. 1843. — *Feer,* Diagnostik. — *Friedleben,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. III. 1860. — *Filatow,* Kinderkrankheiten. — *Gundobin,* Besonderheiten des Kindesalters. — *Hochsinger,* Studien über die klin. Verhältnisse der Stirnfontanelle. — *Kassowitz,* Tageblatt d. Straßb. Naturforscherversammlung. 1885. 2. klin. Med. 1884. Wien. med. Blätter. 1885. — *Rhode,* Diss. Halle 1885. — *Yllpö,* Acta soc. medic. fennicae „duodecim". Tom 3. fasc. 5.

XXIII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

Zur Symptomatologie der Kreislaufsinsuffizienz beim Kinde.

Von

Dr. ER. SCHIFF,
Privatdozent.

Insuffizienzerscheinungen des Zirkulationssystems bei Kindern mit erworbenen Herzfehlern können sich klinisch in verschiedenen Symptomen äußern. Eine Analyse der Krankheitserscheinungen ist notwendig. Sie kann sowohl bei der Diagnosen- und Prognosenstellung wie auch für die Therapie manche Fingerzeige geben.

Daß Endokarditiden beim Kinde, z. B. nach einem Rheumatismus, ganz schleichend verlaufen können, ist bekannt. In diesen Fällen stört die Herzerkrankung das subjektive Befinden des Kindes nicht, und der Arzt entdeckt das Vitium nur zufällig. Wir wollen uns mit diesen Fällen nicht beschäftigen, sondern unser Augenmerk auf diejenigen Fälle lenken, bei welchen es zu Erscheinungen von Kreislaufsinsuffizienz kommt.

Beobachtet man herzkranke Kinder, so zeigt sich, daß die Kreislaufsinsuffizienz unter zwei gänzlich verschiedenen Symptomenkomplexen in Erscheinung treten kann. Bei dem einen beherrschen Stauungserscheinungen -- Zyanose und Hydrops - das Symptomenbild. Sie fehlen bei dem zweiten Typus. Bei diesem sind hochgradige Blässe — sie ist nicht zu verwechseln mit der kachektischen Hautfarbe bei manchen schweren chronischen Vitien — und eine ungewöhnliche, meist mit Nasenflügelatmen einhergehende Atemnot die führenden Symptome. Gemeinsam ist beiden Typen die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit durch die insuffiziente Blutversorgung. Man kann kurz die beiden Formen von Kreislaufsinsuffizienz als den *Stauungs-* bzw. den *Kollapstypus* bezeichnen. Beim Kollapstypus ist die Herzaktion beschleunigt. Der Puls ist weich und leicht unterdrückbar. Stets finden wir den Bluttdruck erniedrigt. Beim Stauungstypus ist kein konstantes Verhalten zu verzeichnen. Der Puls braucht nicht wesentlich beschleunigt zu sein; der Blutdruck kann normal, erniedrigt oder aber auch gesteigert sein.

Die klinische Beobachtung ergibt, daß es sich bei den Kreislaufsstörungen, die unter dem Bilde des Kollapses verlaufen, in der Regel um akute Erkrankungen handelt. *Die anatomische Lokalisation ist hierbei nicht von Bedeutung.* Gleichgültig, ob Endo-, Myo- oder Perikard vorwiegend von der Erkrankung befallen ist, beherrschen beim akuten Einsetzen extreme Blässe und Dyspnöe das Krankheitsbild. Dies ist unter Umständen auch dann zu beobachten, wenn bei einem kompensierten Vitium eine neue Erkrankung des Herzens, z. B. eine akute exsudative Perikarditis, auftritt. In vielen Fällen gehen diese akuten Erscheinungen zurück, der Kreislauf bessert sich, die Zirkulationsstörung wird kompensiert. Wenn nun jetzt aus irgendeinem Grunde eine Dekompensation eintritt, so sehen wir die Kinder zyanotisch werden, und es kommt zur Entwicklung von Ödemen. Das klinische Bild der Kreislaufstörung entspricht jetzt dem Stauungstypus.

Wodurch werden nun diese Divergenzen in der Symptomatologie der Kreislaufsinsuffizienz hervorgerufen? Wir wollen uns zunächst mit dem Kollapstypus beschäftigen. Daß große Blässe im Beginn einer Endokarditis oft vorkommt, ist bereits *Jürgensen* aufgefallen. Er betont sogar, daß die Blässe häufig auch in solchen Fällen zu sehen ist, in welchen Zeichen einer schweren Infektion fehlen. Allein warum das so ist, ist wenig verständlich. *Pribram* (zitiert nach Jürgensen), der dieselbe Beobachtung machte, dachte an die Möglichkeit einer Anämie. Doch sagt er selbst, „daß trotz langer anhaltender Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute die Zahl der roten Blutkörperchen und die Menge des Hämoglobins nicht so gesunken sind, wie dies zu erwarten gewesen wäre“. Tatsächlich besteht in der Mehrzahl der Fälle keine Anämie. So muß also die Ursache der Blässe in einer abnormen Blutverteilung gesucht werden. Das pathologische Geschehen in diesem Falle ist mit der größten Wahrscheinlichkeit dann in den Gefäßen zu suchen. Bereits *Naunyn* hatte den Satz ausgesprochen, daß nicht eine jede Kreislaufsstörung auf einer Herzschwäche beruht. *Romberg* und seine Mitarbeiter haben festgestellt, daß bei manchen infektiösen Erkrankungen, wenn es zu einer Kreislaufsstörung kommt, die Insuffizienzerscheinungen nicht durch die Schädigung des Herzens, sondern durch die der Gefäße hervorgerufen werden. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß bei künstlicher Infektion, z. B. mit Pneumokokken, der Vasomotorenapparat seine Reizbarkeit verliert. Der Umstand, daß bei diesen Tieren durch Bariumchlorid noch eine Blutdrucksteigerung zu erzielen war, wies darauf hin, daß die

Störung nicht in der Peripherie, sondern im Vasomotorenzentrum lokalisiert sein mußte. Daß arterielle Anämie zu schweren Zirkulationsstörungen Anlaß geben kann, wurde von *Wenckebach* betont. Die histologischen Untersuchungen von *Wiesel* und *Wiesner* ergaben, daß bei einer ganzen Reihe von infektiösen Erkrankungen in der Muskularis der Arterien pathologische Vorgänge sich abspielen können. *Krehl* vertritt den Standpunkt, daß die Kreislaufsstörungen bei Infektionskrankheiten durch Lähmung des Vasomotorenzentrums hervorgerufen werden, nachdem bereits lokale Gefäßschädigungen vorangegangen sind. Auch *Ortner* hält die Gefäßschädigung für die primäre. Ich möchte in diesem Zusammenhange noch auf die postdiphtherische Kreislaufsstörung hinweisen. Bei dieser sehen wir beim Kinde ebenfalls u. a. eine extreme Blässe auftreten. Daß mit der Myokarditis allein diese Kreislaufsstörung nicht erklärt werden kann, wurde in letzter Zeit von *U. Friedemann* betont. Er denkt an eine Erschlaffung des Herzgefäßsystems, an eine Abnahme des normalen Tonuszustandes.

Wie liegen nun die Verhältnisse in den Fällen, die wir als Kollapstypus bezeichnet haben. Die Frage, ob nicht eine Myokarditis hierbei eine Rolle spielt, muß berücksichtigt werden. Wird doch in verschiedenen Lehrbüchern die Angabe gemacht, daß Kreislaufsstörungen im Beginne einer Endokarditis nur dann auftreten, wenn zugleich eine Schädigung auch der Herzmuskulatur vorliegt. Ohne auf die Frage der Pankarditis einzugehen, muß aber gesagt werden, daß man mit der Diagnose Myokarditis nicht vorsichtig genug sein kann. Dies wurde bereits von *Wenckebach* betont. *Rothberger* sagt: „In der großen Mehrzahl der Fälle findet man anatomisch keine Veränderungen, welche die Herzschwäche hinreichend erklären könnten.“ Auch *Leschke* schreibt in seiner kürzlich erschienenen Monographie, daß man bei den verschiedensten infektiösen Erkrankungen während oder nach der Krankheit Kreislaufsstörungen beobachten kann, die an eine Myokarditis denken lassen. Wenn aber solche Fälle zur Sektion gelangen, so fehlt das histologische Korrelat der klinischen Erscheinungen. Die angeführten Momente wie auch das klinische Bild sprechen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei der von uns als Kollapstypus bezeichneten Kreislaufsinsuffizienz die Erkrankung des Herzens nicht die alleinige Ursache der Zirkulationsstörung sein kann. Die primäre Kreislaufsinsuffizienz, die unter dem Bilde des Kollapses klinisch in Erscheinung tritt, ist mit der größten Wahrscheinlichkeit auf eine infektiöse Schädigung des Gefäßsystems zurückzuführen. Ob diese Schädigung das Vaso-

motorenzentrum trifft, oder ob sie peripher angreift und die Kapillaren schädigt, ist am Krankenbett nicht zu entscheiden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn eine zunehmende Kreislaufsschwäche bei einem bereits kompensierten Vitium auftritt. Wir sagten schon, daß in diesen Fällen häuptsächlich Zyanose und hydropische Erscheinungen das Krankheitsbild beherrschen. Wir haben es bei dieser Form von Kreislaufsinsuffizienz mit Stauungserscheinungen zu tun, die bekanntlich durch eine fortschreitende Abnahme der Herzkraft hervorgerufen werden. Das mehr oder weniger starke Hervortreten einzelner Symptome ist hierbei im wesentlichen davon abhängig, in welchem Herzabschnitt die Insuffizienz sich stärker geltend macht. In diesen Fällen ist das Herz meist stark erweitert. Die Erweiterung beruht auf einer Stauungsdilatation. Das frühzeitige Auftreten von Zyanose, Ödem und Leberschwellung weist darauf hin, daß die Kreislaufsstörung meist durch ein Versagen des rechten Ventrikels eingeleitet wird. Daß für den Typus der Stauungserscheinungen auch die zeitlichen Bedingungen der Dekompensation von Bedeutung sein können, wurde von *Alb. Fraenkel* gezeigt.

Kurz zusammenfassend ist also zu sagen, daß die klinischen Zeichen der Kreislaufsinsuffizienz, die wir bei einer akuten Herzerkrankung auftreten sehen, hauptsächlich auf eine Schädigung des Gefäßsystems zurückzuführen sind. Demgegenüber werden die Insuffizienzerscheinungen bei der Dekompensation eines bereits kompensierten Vitiums durch die Herzschwäche bedingt.

Die Auseinanderhaltung dieser Symptome ermöglicht es uns, schon auf den ersten Blick mit der größten Wahrscheinlichkeit zu sagen, ob wir es mit einer akuten oder chronischen Herzerkrankung zu tun haben. Daß diese Feststellung unter Umständen sowohl prognostisch wie auch therapeutisch nicht belanglos ist, liegt auf der Hand.

Literaturverzeichnis.

Feer, Lehrb. d. Kinderkrankheiten. 3. Aufl. S. 368. — *Fraenkel*, Münch. med. Wschr. 1912. 289. — *Friedemann*, D. med. Wschr. 1920. 1134. — *R. Gottlieb*, Med. Kl. 1905. 616. — *Herz*, D. med. Wschr. 1900. 128. — *Hochsinger*, In Pfaundler-Schloßmann. Bd. II. 1. 408. — *Henoch*, Lehrb. 1903. 453. — *Jürgensen*, In Nothnagels Spez. Pathol. S. 155. — *Krehl*, Pathol. Physiol. 1914. 67. — *Leschke*, In Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. 1923. Lieferung 366. S. 580. — *Matthes*, Lehrb. d. Differentialdiagnostik. 1921. S. 340. — *Naunyn*, Schmiedebergs Archiv. 18. 1884. S. 94. — *Romberg*, Lehrb. d. Herzkrankh. u. Berl. kl. Wschr. 1895. S. 1109. — *Rothberger*, In Lydke-Schlayer pathol. Physiol. S. 358. — *Thannhauser*, Münch. med. Wschr. 1916. 581. — *Wenckebach*, In Volkmanns Sammlungen. 1907. — *J. Wiesel*, Wiener kl. Wschr. 1906. 703. — *R. Wiesner*, Ebenda. S. 706.

XXIV.

Über meningeale Reaktionen und akute seröse Meningitis im Kindesalter.

Von

Prof. M. STOOSS,

Bern.

Neben der eitrigen und der tuberkulösen Meningitis sowie der epidemischen Zerebrospinalmeningitis kommen, vorzugsweise im Kindesalter, Erkrankungen vor mit den ausgesprochenen klinischen Erscheinungen einer akuten Entzündung der weichen Hirnhäute, die von nichteitrigem Charakter sind und sich durch ihren gutartigen Verlauf auszeichnen.

Seit langem bekannt und besonders von französischen Autoren eingehend studiert sind die meningealen Reaktionen, die sich als Begleiterscheinung der verschiedensten Infektionskrankheiten zeigen.

In den letzten Jahren sind aber auch anscheinend primäre, unter dem Bild einer akuten schweren Meningitis einsetzende Erkrankungen gutartiger Natur beschrieben worden, die meist nach äußerst bedrohlichen Erscheinungen in wenigen Tagen zur Heilung gelangen.

Da in der neueren deutschen pädiatrischen Literatur diese Erkrankungen verhältnismäßig wenig bearbeitet worden sind, so möchte ich sie hier einer kurzen Besprechung unterziehen.

I. Meningeale Reaktionen im Verlauf von akuten Infektionskrankheiten.

Bouchut hat wohl als der erste im Jahre 1866 einen Krankheitszustand beschrieben, bei dem die Klinik Anzeichen von Meningitis ergibt, die aber mit Heilung enden. Diese Fälle hat *Dupré* 1894 als „méningisme“ bezeichnet, ein Ausdruck, der allgemein Anklang gefunden hat. Er verstand darunter den Symptomenkomplex, der durch die Mitleidenschaft der meningokortikalen Zonen, unabhängig von jeder bleibenden anatomischen Veränderung, hervorgerufen wird.

Im Jahre 1887 schreibt *Eichhorst* in seinem Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, daß es eine Meningitisform gebe, die in ihrem ganzen Verlauf serös bleibe und nicht in die eitrige Form überzugehen brauche.

1893 beschrieb dann *Quincke* unter dem Namen „Meningitis serosa" eine besondere Form der meningealen Entzündung, bei der der Liquor klar bleiben kann, sowohl bei gutartigen in Heilung übergehenden Fällen als auch in tödlich endenden.

1902 veröffentlichte *Hutinel* eine interessante Studie: Les méningites non suppurées (méningisme, méningites séreuses), und in einer unter seiner Leitung verfaßten Dissertation bringt *Monod* eine ausführliche Darstellung der meningealen Reaktionen beim Kinde.

Von neueren Arbeiten sind folgende zu nennen:

Im Jahre 1912 hat Blühdorn[1]) aus der Goeppertschen Kinderklinik eine Anzahl von Fällen zusammengestellt, die er in das Kapitel der Meningitis serosa einreiht.

Blühdorn stellt die Diagnose Meningitis serosa dann, wenn die Erscheinungen und der ganze Verlauf dem Bilde einer Meningitis entsprechen und insbesondere ein selbständiger Krankheitsverlauf gegenüber einer gleichzeitig bestehenden Grundkrankheit festgestellt werden kann. Er verlangt ferner ein vermehrtes, unter erhöhtem Druck entleertes klar seröses Lumbalpunktat. Neben sekundären beschreibt er auch sichere primäre Fälle.

Aus der v. Pirquetschen Klinik hat *v. Groer*[2]) eine Studie veröffentlicht „Zur Kenntnis des Meningo-Enzephalismus". *v. Groer* akzeptiert den Dupréschen Meningismus; um aber der Tatsache Rechnung zu tragen, daß es sich auch um Reizerscheinungen von seiten der Gehirnrinde handelt, schlägt er die Bezeichnung „Meningo-Enzephalismus" vor. Er versteht darunter „die Gesamtheit der primären meningokortikalen Reizerscheinungen, welche im Verlaufe, namentlich aber zu Beginn einer jeden zur Allgemeinreaktion führenden Infektionskrankheit klinisch nachweisbar sein können, welche mit keinerlei mit den jetzigen Methoden feststellbaren lokalentzündlichen Erscheinungen verbunden zu sein brauchen, und welche eine weitgehende Unabhängigkeit von dem pathologisch-anatomischen Befund aufweisen."

---

[1]) Berliner klinische Wochenschrift 1912.

[2]) *v. Groer*, Zur Kenntnis des Meningoenzephalismus. Ztschr. für Kinderheilkunde. 1919.

Feer gebraucht in seiner ausgezeichneten „Diagnostik der Kinderkrankheiten“ den Ausdruck „Meningismus“ und versteht darunter sekundär sich entwickelnde meningitisartige Allgemeinerscheinungen ohne deutliche Lokalsymptome bei akuten Infekten.

Auch *Matthes*[1]) bezeichnet die meningitischen Erscheinungen bei Infektionskrankheiten als Meningismen, um damit auszudrücken, daß es sich nicht um ausgebildete Meningitiden handelt.

Schottmüller[2]) lehnt dagegen die Bezeichnung Meningismus und Pseudomeningitis ab und spricht von Meningitis circircumscripta infectiosa.

Lange[3]) wiederum sagt, die „Meningitis serosa“ sei diagnostisch überhaupt nicht zu fassen und sei weder eine „Meningitis“ noch „serosa“.

Ibrahim[4]) faßt die Fälle als „Meningitis serosa“ zusammen und beschränkt den Ausdruck Meningismus auf den Symptomenkomplex der sogenannten Intoxikation bei Verdauungskranken oder septischen Säuglingen.

Finkelstein, der in seinem Lehrbuch der Säuglingskrankheiten eine vortreffliche Darstellung der einzelnen Erscheinungsformen bei Säuglingen gibt, lehnt die Bezeichnung Meningismus ab und verwendet die Bezeichnung „Meningitis serosa“. Er sagt: „Man hat früher vielfach mit dem körperlosen Begriff einer Pseudomeningitis oder eines Meningismus gearbeitet. Heute bricht sich dagegen immer mehr die Anschauung Bahn, daß es sich tatsächlich um eine Entzündung der Hirnhaut handelt, aber um eine solche milder Art, die Meningitis serosa.“

In der französischen Literatur ist der Duprésche méningisme neuerdings so ziemlich aufgegeben worden, ebenso auch der Begriff der „méningite séreuse“. Die meningealen Erscheinungen bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten werden als „Réactions méningées“ aufgeführt, die anscheinend primär unabhängig von jeder charakteristischen Infektion vorkommenden Erkrankungen nach *Widal* als „états méningés“ bezeichnet.

---

[1]) Differentialdiagnose der inneren Krankheiten. 1923.

[2]) *Schottmüller*, Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden. 1923.

[3]) Lumbalpunktion und Liquordiagnostik in *Kraus* und *Brugsch*. 1923.

[4]) *Ibrahim*, Feersches Lehrbuch.

Meningitische Reaktionen können bei fast allen Infekten vorkommen. Am häufigsten finden sie sich im Verlauf von *bronchopneumonischen Affektionen* der Kinder. Ganz besonders zahlreich traten die Fälle auf während der *Influenzaepidemie* von 1918, die im Kanton Bern überaus schwer verlaufen ist.

Unkomplizierte Masern führen wohl nur selten zu meningealen Reaktionen, wohl aber, wenn Bronchopneumonien sich dazu gesellen.

Bei *Keuchhusten* habe ich einen Todesfall unter meningitischen Erscheinungen erlebt, bei dem die Autopsie makroskopisch seröse Durchtränkung und vermehrte Ventrikelflüssigkeit ergab. Keine mikroskopische Untersuchung.

Bei *typhösen Erkrankungen* zeigt sich die Beteiligung des Nervensystems wesentlich als „status typhosus". Eigentliche meningitische Krankheitsbilder sind beobachtet worden, sind aber selten.

Finkelstein führt die *Vakzine* an. Ich habe unmittelbar nach der Vakzination eine sehr schwere meningitische Erkrankung beobachtet, die unter anhaltender Bewußtlosigkeit fast 3 Wochen dauerte und schließlich zur Heilung kam. Leichte spastische Erscheinungen in den unteren Extremitäten sind zurückgeblieben.

v. Groer macht aufmerksam auf das Vorkommen bei *ruhrartigen Erkrankungen.* 16 von 50 von ihm in den Kriegsjahren beobachteten Ruhrfällen boten schwerste meningeale und kortikale Erscheinungen dar.

Bénard hat in einer großen *Rubeolenepidemie* leichte und schwerere meningeale Symptome gesehen; in einem Fall von Meningitis mit Polynukleären folgte eine Landrysche Paralyse, die in 36 Stunden zum Tode führte.

Auch *Parotitis epidemica* kann meningitische Erscheinungen auswirken, ferner *Koliinfektion der Harnwege* und allgemeine *Sepsis*, und schließlich sei auch der *Herpes zoster* erwähnt.

Das *klinische* Bild ist oft derart schwer, daß es ohne Lumbalpunktion unmöglich ist, eine akute eitrige oder auch eine tuberkulöse Meningitis auszuschließen.

Als Beispiele seien folgende 3 Fälle aus der Influenzaepidemie angeführt:

Fall 1. Gertrud B., 9 Jahre alt.

Erkrankt an Influenza den 9. Dezember 1918. Hohe Temperaturen zwischen 39 und 40°, ohne nachweisbare Komplikationen, Durchfall und

Erbrechen. Hierauf während 3 Tagen fieberfrei, anscheinend gesund. Den 18. Dezember abends Frost, Temperatur 39°, Erbrechen.

19. Dezember. Temperatur 41,2, wird nachmittags bewußtlos. Überführung in das Jenner-Spital den 20. Dezember morgens.

Status: Das kräftige Mädchen ist völlig bewußtlos. Starke Nackenstarre, Hyperästhesie der Haut, Patellarreflexe kaum auszulösen, dagegen Fußsohlen-Kitzelreflex außerordentlich gesteigert. Bei leisester Berührung tritt heftige Abwehrbewegung ein. Pupillen mittelweit, reagieren langsam, Babinski negativ, keinerlei Lähmungen, Herz und Lungen ohne Befund, nur links hinten unten vereinzelte feuchte Rasseln, Atmung relativ ruhig, Herz o. B. Spezialistische Untersuchung des Gehörorgans ergibt normale Verhältnisse.

Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht, Liquor vollkommen klar, Eiweißgehalt etwas erhöht, ebenso die Zahl der Lymphozyten. Es bildet sich kein Fibringerinnsel, Kulturen auf Blutagar und Bouillon bleiben steril. Nach der Lumbalpunktion tritt deutliche Besserung ein. Den 21. Dezember ist das Kind wieder bei Bewußtsein, gibt Antwort auf Befragen. Nackensteifigkeit weniger ausgesprochen. Brudzinski negativ, Diskrepanz zwischen Patellar- und Fußsohlenreflex geringer Temperatur sinkt von 40,1 auf 37,6. In den nächsten Tagen erfolgt völlige und restlose Heilung.

Fall 2. Marcel W., 17 Monate alt.

Beginn der Erkrankung mit Husten und Fieber. Nach 3 Tagen Auftreten von Krämpfen in Armen und Beinen, Erbrechen.

6 Tage nach Beginn der Erkrankung notieren wir in der Klinik: Das Kind ist völlig bewußtlos, liegt auf der Seite mit stark nach hinten gebeugtem Kopf, die Beine werden krampfhaft steif gehalten, die Hände zur Faust geballt. Kernig positiv. Pupillen reagieren kaum, Hyperästhesie der Haut. Auf den Lungen rechts hinten in der Spitze leichte Schallabschwächung, spärliches Rasseln, Bronchophonie, verschärftes Expirium.

Lumbalpunktion: Unter hohem Druck fließen ca. 20 ccm ganz klaren Liquors ab. Eiweißgehalt leicht erhöht, keine Mikroorganismen. Es bildet sich kein Fibringerinnsel, Kulturversuche negativ.

Schon bald nach der Lumbalpunktion lassen die Spasmen nach. Bewußtsein nach und nach weniger getrübt. Am nächsten Tag ist der Kleine wieder munter, Steifigkeit völlig verschwunden, entfiebert, der Lungenbefund ist zurückgegangen, und in wenigen Tagen völlige Heilung.

Fall 3. Robert H., 8 Jahre alt.

Erkrankt ganz plötzlich mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Fieber, heftigen Delirien, hatte Visionen, wird am 3. Tag bewußtlos in das Spital aufgenommen.

Status vom 24. Mai 1918 (5. Krankheitstag): Knabe in schwer benommenem Zustand, reagiert nicht auf Anruf, stöhnt fortwährend, sucht beständig mit den Händen nach irgend etwas, starke Nackensteifigkeit, ausgesprochener Opistotonus, Beine etwas spastisch, Pupillen reagieren langsam und schwach, Patellarreflexe fast aufgehoben, Fußsohlenkitzelreflex sehr lebhaft mit starken Fluchtbewegungen, Brudzinski positiv, Babinski negativ, Temperatur 40,4, Puls relativ langsam, auf den Lungen vereinzelte nicht klingende Rasselgeräusche, keine Dämpfung, kein Nasenflügelatmen, keine Zyanose nur ganz wenig Husten. Untersuchung des Gehörorgans negativ, Urin leicht eiweißhaltig, Pirquet leicht positiv.

Lumbalpunktion: Liquor völlig klar, Druck erhöht, Eiweißgehalt vermehrt, Zahl der Lymphozyten etwas vermehrt, keine Mikroorganismen nachweisbar, Kulturen steril; nach 12 Stunden bildet sich ein leichtes Fibringerinnsel.

Diagnose: Meningitis serosa.

25. Mai. Der Knabe hat lichte Momente, bleibt aber noch benommen, meningitische Symptome sehr zurückgegangen. Nur noch leichte Nackenstarre, Temperatur auf 37,4 gesunken.

26. Mai. Weitere Besserung, Sensorium ganz frei, Temperatur normal.

In den nächsten Tagen erholt sich das Kind weiterhin gut und wird 14 Tage später völlig geheilt entlassen.

Die Mitteilung dieser 3 Fälle dürfte genügen. Ich habe während der Influenzaepidemie noch mehrere ähnliche gesehen.

Die klinischen Zeichen einer Meningitis waren bei diesen Kindern sehr ausgebildet: Erbrechen, Fieber, Nackenstarre, positiver Kernig und Brudzinski, Hyperästhesie der Haut, dazu Bewußtlosigkeit und Delirien. Ohne die Lumbalpunktion war nicht zu entscheiden, welcher Natur die Erkrankung war.

Aber auch das Resultat der Lumbalpunktion gibt uns keineswegs immer eindeutigen Aufschluß. Wie die klinischen Krankheitsbilder von nur angedeuteten meningitischen Symptomen bis zu dem völlig ausgebildeten Symptomenkomplex der Meningitis wechseln, so sind auch die Ergebnisse der Lumbalpunktion nicht immer ganz gleich. In einer Zahl der Fälle ist die Flüssigkeit völlig klar und chemisch wie zytologisch (bei Anwendung der gewöhnlichen Untersuchungsmethoden) als normal zu bezeichnen. Der Druck ist fast ausnahmslos erhöht, was freilich nicht etwa sagen will, daß auch die Flüssigkeitsmenge vermehrt sei. In anderen Fällen ist das Punktat klar, aber der Eiweißgehalt deutlich, manchmal erheblich vermehrt, ebenso die Zahl der Zellen. In noch anderen Fällen ist die Flüssigkeit leicht opaleszierend, und es bildet sich ein Spinngewebsgerinnsel, wie ich das in 2 Fällen gesehen habe, die nach wenigen Tagen glatt abgeheilt sind.

Wenn manche Autoren, wie *v. Groer*, sich dahin aussprechen, daß der Liquorbefund bei „Meningismus“ stets ganz normal sei, so entspricht das meiner Erfahrung nicht. Wie schon angeführt, habe ich in einer gewissen Zahl von Fällen sicher vermehrten Eiweißgehalt und Vermehrung der Zellen gefunden, besonders bei den Fällen, die während der Influenzaepidemie vorkamen. Die Differenzen dürften wohl zum Teil von der Verschiedenheit des Ausgangsmateriales herkommen.

Die Lumbalflüssigkeit kann aber auch rein eitrig sein bei analogen klinischen Erscheinungen und mit dem gleichen gutartigen Verlauf, wie folgender Fall sehr schön illustriert, den wir mitten in der großen Influenzaepidemie beobachteten.

Marguerite H., 9 Jahre alt.

Das Kind hat eben erst seinen Vater an Influenza verloren. Eine Schwester ist bei uns wegen schwerer Influenza in Spitalbehandlung. Patientin hat schon einen ersten Influenzaanfall zu Hause durchgemacht. Plötzlich traten wiederum schwere Erscheinungen auf. Temperatur 40°, Erbrechen, heftige Kopfschmerzen, Durchfall, weshalb das Kind den 28. Juli 1918 bei uns in das Spital eintrat.

Status: Das Kind ist äußerst aufgeregt, schreit, springt zum Bett heraus, phantasiert beständig, Sensorium benommen. Fast sämtliche Reflexe gesteigert, dagegen träge Pupillenreaktion. Auffallende Hyperästhesie, keine Nackenstarre, kein Kernig. In den nächsten Tagen war das Kind so aufgeregt, daß es isoliert werden mußte, schwatzt und schreit viel, verfällt dann wieder in tiefen Schlafzustand; meist vollkommen benommen, Auftreten von Nackensteifigkeit, Kernig wird positiv. Erste Lumbalpunktion: Es entleert sich unter mäßig erhöhtem Druck *eitriger* Liquor. Mikroskopisch massenhaft guterhaltene polynukleäre Leukozyten und vereinzelte Lymphozyten.

Bakteriologische Untersuchung: Absolut negativer Befund sowohl im Ausstrichpräparat wie in den Kulturen. Kulturen auf Blutagar und Aszitesagar bleiben steril. 10 Stunden nach der Punktion ist das Kind fieberfrei, viel ruhiger, völlig klar. Am 1. August ist die Temperatur wieder auf 38,2° gestiegen, das Kind ist noch aufgeregt, aber doch viel besser.

Zweite Lumbalpunktion: Druck noch leicht erhöht, Liquor klarer, steril, Lymphozyten zahlreicher. Am 2. August ist die Nackensteifigkeit fast ganz verschwunden, Kernig negativ, Hyperästhesie nur noch angedeutet. Das Kind ist fieberfrei und munter.

Am 5. August ist der Liquor fast klar, nur noch leicht opaleszent. Die vierte Lumbalpunktion ergibt vollkommen klaren Liquor; der Eiweißgehalt ist noch leicht erhöht.

Den 10. August wird das Mädchen völlig geheilt entlassen.

Widal hat 1907 den Fall eines 17jährigen Jünglings beschrieben, welcher nach Angina an meningitischen Symptomen erkrankte. Eine Lumbalpunktion förderte eitrigen Liquor zutage. Mikroskopisch fanden sich darin, wie bei unserer Beobachtung, massenhaft wohlerhaltene polynukleäre Leukozyten, keine Bakterien. Der Liquor wurde, in der Kultur und bei Meerschweinchenimpfungen, steril befunden. Nach der Punktion gingen die Krankheitserscheinungen rasch zurück, und der Kranke konnte völlig geheilt entlassen werden. *Widal* meint, daß eine Auswanderung von Leukozyten in den Liquor lediglich durch eine starke Hyperämie der erkrankten Gewebe hervorgerufen werden könne. Das Intaktbleiben der polynukleären Leukozyten beweise die Abwesenheit eines Kampfes

gegen Mikroben. Morphologisch unveränderte Leukozyten im Liquor deuten also auf dessen Sterilität und folglich auf eine gute Prognose hin.

Remlinger hat bei Erwachsenen (Truppen des 6. franz. Armeekorps) eine Form von Meningitis beobachtet, welche sich klinisch von der Zerebrospinalmeningitis nur dadurch zu unterscheiden schien, daß sie gutartiger war, indem alle Patienten geheilt sind. Das Lumbalpunktat war trüb und gab beim Zentrifugieren ein eitriges Depot. Mikroskopisch ausschließlich sehr veränderte polynukleäre Leukozyten. Niemals konnten Mikroorganismen gefunden werden, weder mikroskopisch noch kulturell, so daß *Remlinger* provisorisch dieses Krankheitsbild mit dem Namen „Méningite zérébrospinale purulente aseptique" zu bezeichnen vorschlug.

Bridoux hat in einer Dissertation aus der Kinderklinik in Lille einen ganz ähnlichen Fall wie den unserigen mitgeteilt und stellt eine Anzahl weitere Fälle von Meningitis purulenta aseptica aus der Literatur zusammen, von verschiedenster Provenienz.

Daß es aseptische eitrige Reaktionen der Meningen gibt ohne Zusammenhang mit Infekten, ist bekannt. *Netter*[1]) berichtet 1915 über 2 Fälle von aseptischer eitriger Reaktion der Meningen nach therapeutischer Injektion von menschlichem Serum. Bei dem einen Patienten erfolgte die Veränderung des vorher klaren Liquors nach der ersten Injektion, bei dem anderen erst nach der fünften. Die Veränderung des Liquors war begleitet von Fieber, heftigen Schmerzen und Nackenstarre als Zeichen der entzündlichen Reaktion der Meningen. Bemerkenswert ist, daß in einem Fall die Polynukleären stark degeneriert waren, im Gegensatz zu dem, was man gewöhnlich findet. Die Dauer der klinischen Erscheinungen war eine kurze.

Mikroorganismen lassen sich in der Regel im Lumbalpunktat weder durch direkte Besichtigung noch durch das Kulturverfahren nachweisen; doch liegen immerhin eine ganze Anzahl von Mitteilungen über positive Befunde vor (*Haushalter, D'Astros, Concetti, Finkelstein*). Auch ich habe zweimal im völlig klaren Liquor Pneumokokken gefunden. Es handelte sich um schwere meningeale Reaktionen bei pneumonischen Kindern. *Levy* hat durch das Tierexperiment den Nachweis der Pneumokokken erbringen können, wo im Ausstrichpräparat nichts zu sehen war, und die Kultur steril blieb.

---

[1]) Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie. 1915.

In diagnostischer Hinsicht möchte ich hier noch daran erinnern, daß der Befund eines klaren Liquors eine eitrige Meningitis keineswegs ganz ausschließt.

Recht instruktiv war uns folgender Fall.

W. St., $5^1/_4$ Jahre alt.

Beginn der Erkrankung ganz akut mit Erbrechen und hohem Fieber. 2 Tage nachher absolute Benommenheit und Nackenstarre. Aufgenommen im Spital am 4. Krankheitstag mit allen Zeichen einer Meningitis sowie mit einer Pneumonie der rechten Lungenspitze.

Vier Lumbalpunktionen. Erste Lumbalpunktion: Es fließen 5 ccm klaren Liquors unter wenig erhöhtem Druck ab. Mikroskopisch vereinzelte Lymphozyten, keine Bakterien. Kulturen bleiben steril. Es bildet sich kein Spinngewebe.

Zweite Lumbalpunktion 2 Tage später. Druck sehr stark erhöht, der absolut klare Liquor spritzt im Strahl heraus, Eiweißgehalt etwas erhöht, Kulturen bleiben steril.

Dritte Lumbalpunktion wiederum 2 Tage später. Derselbe Befund, aber geringerer Druck. Keine Mikroorganismen nachzuweisen.

Vierte Lumbalpunktion. Druck nicht erhöht, Liquor wasserklar; die Lumbalflüssigkeit hat sich im Brutschrank nach 24 Stunden getrübt; im Zentrifugat sind grampositive Kapseldiplokokken vom Typus der Pneumokokken nachgewiesen.

Das Kind stirbt, nachdem es beständig bewußtlos gewesen war.

Autopsie: Die ganze Hirnoberfläche, die Konvexität mehr als die Basis, ist von einer dicken, grünlich durch die weißen Häute durchschimmernden Eiterhaube bedeckt. Im Ausstrich des Hirneiters massenhaft Pneumokokken.

Vier Lumbalpunktionen, im Intervall von je zwei Tagen ausgeführt, haben also vollkommen wasserklare Flüssigkeit ergeben, und es waren weder mikroskopisch noch kulturell bis auf die vierte Punktion Mikroorganismen zu finden. Bemerkenswert ist, daß bei der zweiten Punktion der Druck sehr stark erhöht war, also die Kommunikation mit dem Ventrikel nicht verlegt war.

Es ist ersichtlich, daß die Resultate der Lumbalpunktionen nur mit großer Kritik verwertet werden dürfen.

Welches ist nun *das pathologisch anatomische Substrat* dieser meningitischen Reaktionen bei den zur Sektion gekommenen Fällen?

Makroskopisch ist der Befund stets ein geringer. Wir finden Hyperämie der Pia und des Gehirns. Die Pia ist transparent oder leicht getrübt; in einigen Fällen findet sich Hirnödem, Erweiterung der Seitenventrikel mit Vermehrung des Liquors, Injektion der Gefäße, starke Durchfeuchtung des Gehirns.

Schon *Ziegler* hat aber gewußt, daß es eine seröse Menin-

gitis mit sehr geringen makroskopischen Veränderungen der Hirnhäute gibt. Er sagt in der 10. Auflage seiner Speziellen pathologischen Anatomie 1902: „Bei der als Leptomeningitis acuta bezeichneten Entzündung sind die Subarachnoidalräume und das Piagewebe der Sitz eines entzündlichen Ödems, welches unter den Erscheinungen der kongestiven Hyperämie auftritt; doch ist zur Zeit des Todes die Vermehrung der Flüssigkeit oft nur unerheblich, und es hat auch die Hyperämie einer mäßigen Blutfülle Platz gemacht. Es kann alsdann die vorhandene Entzündung oft nur durch mikroskopischen Nachweis von Leukozyten, eventuell auch von Bakterien erkannt werden. Neben den meningitischen Erscheinungen kann sich auch eine starke Flüssigkeitsansammlung in den Ventrikeln, ein akuter Ventrikelhydrops, einstellen."

Ziegler fügt dann bei, daß die akute seröse Leptomeningitis am häufigsten bei Kindern zur Beobachtung komme im Verlaufe von Infektionskrankheiten. *Ziegler* hat also schon damals den tatsächlichen Verhältnissen völlig Rechnung getragen.

In neuerer Zeit hat *Oseki*[1]) im Pathologischen Institut zu Straßburg Gehirne untersucht von an verschiedenen Infektionskrankheiten verstorbenen Menschen, bei denen sich im Verlauf der Erkrankung meningeale Symptome gezeigt hatten, so daß klinisch Meningitis oder Meningismus diagnostiziert worden war. Er fand in 6 Fällen, in denen klinisch Meningitis diagnostiziert worden war, bei der Sektion makroskopisch keine Meningitis, wohl aber mikroskopisch Meningitis und entzündliche Veränderungen im Gehirn. In allen Fällen fand sich in den inneren Meningen, wie in der Gehirnsubstanz und im Rückenmark, zumeist um die Gefäße, ab und zu aber auch mehr diffus, zellige Infiltration aus polynukleären Leukozyten und Lymphozyten, in einigen Fällen auch um die Ganglienzellen Lymphozytenanhäufungen in verschiedenen Graden. In einigen Fällen konstatierte man im Gehirn und Rückenmark hier und da zirkumskripte kleine Herde, in welchen das Nervensystem seinen normalen Bau verloren hatte, und im Zentrum dieser Herde traf man häufig Bakterienansiedlungen. „Zweifellos waren diese Herde als nekrotisch zu bezeichnen und war ihre Entstehung durch Bakterien oder deren Toxine bedingt."

In allen 6 Fällen konnten Bakterien nachgewiesen werden.

---

[1]) Über makroskopisch latente Meningitis und Enzephalitis bei akuten Infektionskrankheiten. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. allg. Path. 1912. Bd. 52.

In 5 anderen Fällen waren in den Meningen keine pathogenen Veränderungen, dagegen in den mikroskopischen Schnitten des Gehirnes Herde von Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten.

Schottmüller hat in Fällen mit meningitischen Erscheinungen bei klarem Liquor und sterilen Kulturen bei der Autopsie einzelne Entzündungsherde mit Nestern von pathogenen Keimen mikroskopisch nachweisen können und schlägt vor, diese Form von Meningitis als *Meningitis circumscripta infectiosa* zu bezeichnen. So führt nach *Schottmüller* auch die Staphylokokkensepsis, wenn sie letal endigt, regelmäßig zu einer Infektion der Meningen, und zwar zunächst immer zur umschriebenen Form. Erst im weiteren Verlauf gelangen Keime auch in den freien Liquor. Aus der Meningitis circumscripta wird eine Meningitis universalis.

Wir selbst haben in unseren Fällen makroskopisch stets auch nur den angegebenen geringfügigen Befund erheben und in 3 Fällen die Angaben *Osekis* über den mikroskopischen Befund bestätigen können. (Pathologisches Institut, Professor *Wegelin.*) Pneumokokken ließen sich in den entzündlichen Herden in 2 Fällen nachweisen, bei denen der Liquor steril gewesen war. Es findet, von solchen lokalisierten Infektionsherden ausgehend, in der Pia keine Vermehrung von Keimen im freien Liquor statt.

Im Anschluß an diese bei Infekten auftretenden Erkrankungen möchte ich noch eine otogene „Meningitis concomitans" hier mitteilen, bei der der anatomische Befund der gleiche war wie bei jenen Fällen.

P. F., 10 Jahre alt.

Chronisch eitrige Otitis mit Cholesteatombildung, Meningitis serosa, eitrige Thrombose des Sinus sigmoideus. Aufgenommen den 2. Juli 1920 mit allen Zeichen einer Meningitis: Nackenstarre, positiver Kernig, Fieber, Erbrechen usw. Kind ganz apathisch.

Lumbalpunktion: Unter hohem Druck spritzt absolut klarer Liquor im Strahl heraus.

Operation des Cholesteatoms den 4. Juli.

Zweite Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht, Liquor klar, leicht opaleszierend; es werden 30 ccm abgelassen. Daraufhin sehr erhebliche Besserung des Zustandes.

Dritte Lumbalpunktion: Flüssigkeit wiederum klar, Druck nur wenig mehr erhöht.

Im Lumbalpunktat der verschiedenen Punktionen sind einige Lymphozyten nachzuweisen, leicht vermehrter Eiweißgehalt; Mikroorganismen weder im Zentrifugat noch in der Kultur, noch im Tierexperiment nachzuweisen.

Die Erscheinungen der Meningitis bilden sich zurück; dagegen entwickelt sich eine eitrige Sinusthrombose, und trotz einer weiteren Operation stirbt der Knabe an Sepsis.

Autopsie: Allgemeine Sepsis, eitrige Thrombose des Sinus sigmoideus, Hydrocephalus externus, an den Meningen nur Hyperämie.

Mikroskopisch (Untersuchung des Pathologischen Institutes): In den Leptomeningen Gefäße prall mit Blut gefüllt; in den kleineren Ästen fallen zahlreiche Leukozyten und Lymphozyten auf. Die perivaskulären Lymphscheiden sind sehr stark erweitert und prall gefüllt mit Leukozyten und Lymphozyten. Letztere wiegen bedeutend vor. Nur an ganz vereinzelten Stellen ist es zum Austritt von Leuko- und Lymphozyten in das Gewebe gekommen.

Grampräparate an dünnen Schnitten ergeben ziemlich zahlreiche *grampositive Diplokokken,* welche gelegentlich zu kleinen Zentren angeordnet sind.

Das histologische Bild entspricht dem Befund bei Meningitis serosa. Der Fall bestätigt die Angaben von *Schottmüller,* daß die Infektionserreger, wenn sie von einer Eiterung am Schädelknochen oder den Nebenhöhlen zu den weichen Hirnhäuten gelangen, zunächst eine *Meningitis circumscripta* verursachen und die entzündliche Reaktion durch Verklebung der Gewebsschichten am weiteren Vordringen in den allgemeinen Saftstrom der Meningen verhindert wird.

Schottmüller macht übrigens darauf aufmerksam, daß auch diese Form der Meningitis gewöhnlich von einer Reizung der Meningen in toto begleitet sei. Es bestehe also neben der zirkumskripten Affektion noch eine „Meningitis sympathica", und letztere sei es, welche in erster Linie dann die klinischen Symptome bedinge, während erstere nur lokale Symptome hervorrufe. Hier würde also eine Toxinwirkung sich mit der direkten Wirkung der Bakterien verbinden.

Welche Auffassung können wir uns auf Grund der aufgeführten Beobachtungen von der Entstehung der meningealen Reaktionen machen?

Aus den anatomischen Befunden geht mit Bestimmtheit hervor, daß es sich bei allen untersuchten Fällen um zwar leichte, doch sichere entzündliche Prozesse in den Meningen handelte. Stets waren, wo daraufhin untersucht wurde, pathogene Mikroorganismen in den Herden nachzuweisen.

So müssen wir annehmen, daß es sich um eine wirkliche Infektion der Meningen handelt und nicht bloß um funktionelle Störungen. Jedoch geht es nicht an, für die Entstehung der serösen Exsudation die direkte Einwirkung der Bakterien aus-

schließlich verantwortlich zu machen. Es ist wohl die Wirkung der Toxine, welche, vielleicht sogar vorwiegend, in Betracht kommt, während bei den eitrigen Meningitiden die Keime mehr direkt einwirken. Aber auch bei letzteren spielen die Toxine eine wesentliche Rolle; Keime und Toxine kombinieren sich in ihren Wirkungen.

Die durch die Entzündungserreger, respektive durch die Toxine hervorgerufenen Reaktionen können verschiedenster Intensität sein, und von der bloßen Kongestion der Gewebe zur serösen Meningitis und zur Eiterbildung gibt es alle Übergänge.

Warum in dem einen Fall es bloß zu einer vorübergehenden kurzen Reaktion kommt, im anderen zur serösen Exsudation und im dritten Fall zur Suppuration, läßt sich nicht sicher feststellen.

Virulenzverhältnisse der Mikroorganismen, Massigkeit der Infektion, wohl auch der Faktor der Disposition kommen in Betracht. Ist die Virulenz eine geringe, ist die Menge des Infektionsstoffes eine spärliche, ist die Resistenzfähigkeit des Organismus eine hohe, so kommt es nicht bis zur eitrigen Meningitis, sondern es bleibt bei der serösen Exsudation. Zu bemerken ist übrigens noch hierzu, daß der Liquor ein schlechter Nährboden für Bakterien ist.

Fest steht, daß das jugendliche Alter meningeale Infektionen begünstigt. Jüngere Kinder sind häufiger betroffen, und Erwachsene sind selten davon befallen.

v. Groer, der, wie wir schon angeführt haben, in den letzten Jahren zahlreiche meningeale Reaktionen bei Ruhrfällen beobachtet hat, glaubt, daß die Unterernährung während der Kriegsjahre eine Disposition geschaffen hatte.

Meiner Auffassung entsprechend, muß ich die Bezeichnung „Meningismus“ und „Meningoenzephalismus“ ablehnen. „Meningismus“ besagt, daß es sich um eine rein funktionelle Störung ohne entzündliche Veränderungen handelt, was den Tatsachen nicht entspricht.

Das ist auch der Grund, warum in der französischen Literatur von meningealer Reaktion gesprochen wird und die Bezeichnung Meningismus aufgegeben ist. Der Name Meningismus sollte meiner Meinung nach auf jene Fälle beschränkt werden, bei denen ein entzündlicher Prozeß ausgeschlossen erscheint, wie z. B. bei hysterischen Zuständen, die das Bild einer

Meningitis vortäuschen können. An der „Meningitis serosa" ist dagegen festzuhalten. Ich sehe nicht ein, warum wir nicht analog der serösen Pleuritis von seröser Meningitis sprechen können. Wenn *Matthes* sagt, daß man selbstverständlich eigentlich nur von einer serösen Meningitis sprechen könne, wenn als Ausdruck einer Exsudation der Eiweißgehalt des Liquors vermehrt gefunden werde, so möchte ich dazu bemerken, daß es bei der Bestimmung des Eiweißgehaltes auf die Methodik ankommt, und daß mit feineren Methoden [Goldsolreaktion[1])] sicher manchmal ein vermehrter Eiweißgehalt des Liquors gefunden würde. Bei den lokalisierten Infektionsherden in der Pia sind die Veränderungen des Liquors eben sehr geringe.

Matthes bemerkt übrigens selbst, daß es augenscheinlich durchaus fließende Übergänge von den rein funktionellen Vorgängen zu den entzündlichen gibt, als deren Ausdruck man das klinische Bild der Meningismen zu betrachten habe. Diese „funktionellen Vorgänge" sind eben meiner Ansicht nach die Vorstufen der anatomisch entzündlichen Vorgänge oder entsprechen direkt solchen, was übrigens auch *Matthes* als gelegentliches Vorkommen zugibt.

II. Anscheinend primär auftretende, gutartige akute, seröse Meningitisfälle.

Bisher war nur von sekundären meningealen Reaktionen bei Infekten die Rede. Nun möchte ich noch die serösen Meningitiden besprechen, die anscheinend primär auftreten. Sie sind viel seltener als die ersteren, und ihre Ätiologie ist meist unbestimmt.

Zuerst werde ich drei Beobachtungen von Meningitis serosa mitteilen, die ganz unvermittelt aus voller Gesundheit eingesetzt haben, die denselben Symptomenkomplex dargeboten haben wie die aus der Grippeepidemie beschriebenen, und die auch denselben gutartigen Verlauf genommen haben. Daran anschließend will ich dann noch über zwei weitere Beobachtungen meningitischer Zustände berichten, deren Zugehörigkeit zu der akuten serösen Meningitis zweifelhaft ist.

Fall 1. W. O., 5 Jahre alt, erkrankt den 17. Oktober 1920 nach einer Autofahrt. Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein. Am nächsten Morgen ist der Zustand derselbe. Der Vater, der Arzt ist, konstatierte eine leichte Rötung des Rachens. Gegen Abend verschlimmerte sich der Zustand; die Temperatur stieg auf 40°, und es stellten sich meningitische Erscheinungen

[1]) S. *Lange* l. c.

ein: Nackenstarre und zunehmende Benommenheit. Den 19. Oktober wird uns das Kind wegen Verdachts auf eitrige oder Zerebrospinalmeningitis in das Spital zugeführt.

Der Knabe ist völlig bewußtlos, hält den Kopf ganz in den Nacken geschlagen, Opistotonus. Kernig positiv. Brudzinski positiv. Patellarsehnenreflexe schwach, Fußsohlenkitzelreflexe sehr stark, hochgradige Hyperästhesie am ganzen Körper, deutlicher Strabismus, Pupillenreaktion träge. Der bewußtlose Knabe stößt oft einen durchdringenden Schrei aus.

Untersuchung des Gehörorganes ergibt normalen Befund. Urin normal. Lungen und Herz normal. Temperatur 39,9°.

Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht; Liquor spritzt im Strahl heraus, ist völlig wasserklar, nach 24 Stunden kein Gerinnsel, Eiweißgehalt nicht erhöht. Nonne-Apelt negativ, Lymphozytenzahl etwas erhöht. Kulturen sämtlich negativ.

Diagnose: Meningitis serosa acuta.

Verlauf: Sogleich nach der Lumbalpunktion deutliche Besserung. Das Kind wird ruhiger, wenn auch das Bewußtsein noch nicht wieder da ist. Gegen Abend wieder vermehrte meningitische Reizerscheinungen.

Am 20. Oktober zweite Lumbalpunktion. Die Flüssigkeit entleert sich unter geringerem Druck, Liquorverhältnisse wie bei der ersten Punktion. Die Temperatur sinkt auf 37,3° und wird von da an normal. Das Bewußtsein kommt nach und nach zurück, die meningitischen Erscheinungen verschwinden, und am 30. Oktober wird der Knabe geheilt entlassen.

Ich habe den Knaben nach 2 Monaten wieder untersuchen können. Die Untersuchung des Nervensystems ergab völlig normale Verhältnisse.

Fall 2. W. K., 6 Jahre alt, 20. Oktober 1922. Während eines Spazierganges will der Knabe nicht mehr weitergehen wegen großer Müdigkeit. Zu Hause klagt er über Halsweh und ist fiebrig. Erbrechen stellt sich ein und Kopfschmerzen.

21. Oktober. Der fieberhafte Zustand dauert an; der beigezogene Arzt konstatiert Zeichen von Meningitis.

22. Oktober. Meine erste Untersuchung. Der Knabe liegt mit nach hinten gebeugtem Kopf auf der Seite. Nackenstarre, Kernig positiv. Brudzinski positiv. Patellarreflexe schwach, Bauch etwas eingezogen, Dermographismus, Temperatur 39°. Im Rachen nur ganz leichte Rötung.

Lumbalpunktion: Liquor klar, vermehrter Eiweißgehalt, Lymphozytose, Wassermannreaktion negativ.

23. Oktober. Zustand des Kindes etwas besser, Nackenstarre geringer, Temperatur 38,5°.

25. Oktober. Der Knabe sieht entschieden besser aus, der Nacken ist noch etwas steif, Kernig und Brudzinski noch positiv.

26. Oktober. Nackensteifigkeit fast verschwunden, Kernig und Brudzinski nur noch angedeutet, Allgemeinzustand gut, normale Temperatur. In den nächsten Tagen vollständige Heilung.

In der betreffenden Gegend sind weder Fälle von Heine-Medinscher Krankheit noch Grippefälle zu jener Zeit vorgekommen.

Fall 3. Hedwig R., 7½ Jahre alt, erkrankt den 13. September 1922 mit Kopfweh, Erbrechen und Fieber. Die nächsten Tage hält das Kopfweh an; das Erbrechen ist zurückgegangen. Stets mittelhohe Fiebertemperaturen. Das Kind ist auffallend lichtscheu und will nicht aufsitzen, leicht benommen.

Bei meiner Konsultation, den 19. September, finde ich zwar leichte, aber ausgesprochene Nackenstarre; Pupillen reagieren träge, sind mittelweit. Patellarreflexe auffallend schwach, Babinski negativ, Kernig positiv. Brudzinski negativ, Fußsohlenkitzelreflex dagegen heftig.

Lumbalpunktion: Es entleert sich vollständig klare Flüssigkeit unter hohem Druck, keine Vermehrung des Eiweißes und keine Vermehrung der Zellen, keine Gerinnselbildung.

Ich habe das Kind nachher nicht mehr gesehen und habe nur erfahren, daß dasselbe gesund geworden ist.

Die nächsten Tage war der Zustand nach dem Bericht des Arztes noch ungefähr derselbe; dann gingen allmählich die Erscheinungen zurück, und das Kind erholte sich vollständig.

Nachträglich vorgenommene Tuberkulinreaktionen fielen negativ aus.

Fall 4. G., Margrit, 3 Jahre alt, erkrankt den 9. Februar 1922 ganz akut mit Erbrechen und hohem Fieber. Den 10. Februar stellten sich meningitische Erscheinungen ein; Nackenstarre, Opistotonus, allgemeine Benommenheit. Die nächsten Tage bleibt der Zustand stationär. Ich sehe das Kind konsultativ am 4. Krankheitstag: Nackenstarre, Opistotonus, Kernig positiv, Brudzinski positiv, Pupillenreaktion sehr träge, sonst keine Augensymptome. Das Kind ist stark benommen.

Lumbalpunktion: Die Flüssigkeit entleert sich unter stark erhöhtem Druck, ist völlig klar, der Eiweißgehalt kaum erhöht, Zellen normal, es bildet sich kein Spinngewebsgerinnsel. Im Ausstrichpräparat keine Mikroorganismen. Kulturen gehen nicht an. Diagnose: Meningitis serosa acuta.

Laut Bericht des Arztes vom 16. besserte sich nach der Lumbalpunktion langsam der Zustand. Nach und nach kam das Bewußtsein wieder; aber erst am 23. gab sie dem Arzt die Hand auf Verlangen. Die Heilung erfolgte, ohne daß irgendwelche Folgen zurückgeblieben wären.

Kurz nachdem ich die Patientin gesehen hatte, erkrankte die 18jährige Dienstmagd der Familie mit Kopfweh und hartnäckigem Erbrechen. Am 4. Tag wurde sie plötzlich sehr kongestioniert im Gesicht, aufgeregt, gebärdete sich wie eine Hysterika im Anfall, wurde bewußtlos und mußte in das Spital gebracht werden. Sie ist dann nach einiger Zeit an der Krankheit gestorben, ohne daß ich genaueren Bericht bekommen konnte. Irgendwelche Fälle von Grippe waren in der betreffenden Gegend nicht aufgetreten.

Fall 5. A. W., 3 Jahre alt, erkrankt mit Erbrechen, mit Fieber 38,5, das 2 Tage anhielt, Rötung des Rachens, Steifigkeit im Nacken, auffallende Empfindlichkeit bei Berührung der Haut. Nach und nach besserte sich der Zustand, aber das Kind weigerte sich stets aufzusitzen, und die Mutter glaubte, daß es den Kopf nicht tragen könne.

14 Tage nach Beginn der Erkrankung wird uns der Knabe in das Spital gebracht. Wir finden eine etwas eigenartige Stellung des Kopfes, der Kopf wird stets etwas nach vorn geneigt gehalten. Bei dem Versuch, den Kopf des Patienten nach hinten zu beugen, setzt er der Bewegung Widerstand entgegen. Seitliche Kopfbewegungen sind frei. Objektiv ist eine Ursache für die Bewegungsstörung nicht zu finden. Man hat den Eindruck, daß es sich um einen krampfartigen Zustand handelt.

Untersuchung des Nervensystems: Sensorium völlig frei; der Knabe macht keinen schwerkranken Eindruck, keinerlei Lähmungen, Sensibilität normal.

Patellarreflexe sehr stark, links stärker als rechts. Babinski links positiv, keine spastischen Erscheinungen in den Extremitäten. In den nächsten Tagen bleibt der Zustand stationär; der Kopf wird aktiv immer noch nicht nach hinten gebeugt, und bei passiven Bewegungsversuchen wird Widerstand geleistet. Nach weiteren 8 Tagen verschwinden auch diese Symptome, Babinski nicht mehr positiv. Das Kind wird in gutem Zustand aus dem Spital entlassen.

Es ist wohl kein Zweifel, daß eine akute Erkrankung des zentralen Nervensystems vorlag; eine genaue Diagnose zu stellen war aber unmöglich.

6 Wochen vorher ist ein Bruder des Patienten unter den Erscheinungen einer akuten Meningitis (mehrfaches Erbrechen, Nackenstarre, Kontraktur der unteren Extremitäten, mit Fiebertemperaturen von 38—39°) schon nach 2 Tagen gestorben. Der behandelnde Arzt diagnostizierte eine Meningitis; eine Sektion ist nicht gemacht worden.

Beobachtungen von solchen primären serösen Meningitiden sind erst in den letzten Jahren publiziert worden, und zwar vorwiegend in der französischen Literatur.

Im Jahre 1910 sind gutartige akute seröse Meningitiden in Paris epidemisch aufgetreten und haben Anlaß gegeben zu ausführlichen Aussprachen in der Société médicale des Hôpitaux.

Widal berichtete über 6 Beobachtungen bei Personen, die mit akuten meningitischen Erscheinungen aus voller Gesundheit heraus erkrankten, und bei denen der Verlauf ausnahmslos ein günstiger war.

Rist und *Rolland* haben 5 Erkrankungen von akuter Meningitis mit gutartigem Verlauf bei Kindern von 11—15 Jahren beobachtet. Dieselben sind während der Monate August bis September 1910 vorgekommen.

Laubry und *Parvu* referieren über 3 ähnliche Fälle aus dem Jahre 1910.

Guillain und *Richet* veröffentlichten 4 Beobachtungen von akuter Meningitis, die mit Ikterus verliefen.

Netter hat zur selben Zeit mehrere solche Erkrankungen beobachtet.

Aus den Jahren 1911 und 1912 stammen die Beobachtungen von *Hutinel* und von *Comby*, und *Chataignon* hat 1913 die *Hutinel*schen Fälle in einer Dissertation zusammengestellt und besprochen.

In der Diskussion der Société médicale des Hôpitaux wurde von *Netter* die Ansicht vertreten, daß die 1910 epidemisch aufgetretenen Erkrankungen Erscheinungsformen der Heine-Medinschen Krankheit seien.

Es ist jetzt allgemein bekannt, daß die Heine-Medinsche

Krankheit fast ausnahmslos mit mehr oder weniger ausgesprochenen Reizerscheinungen beginnt; früher hatte man auf diese Erscheinungen zu wenig geachtet. Bekannt sind auch die unter den Erscheinungen von Meningitis rasch tödlich verlaufenden Formen, die man innerhalb von Epidemien beobachten kann. So habe ich im Jahre 1904 in einer typischen Epidemie von Poliomyelitis einen fünfjährigen Knaben gesehen, der eine hochgradige Nackenstarre und ausgesprochensten Opistotonus aufwies, vollkommen bewußtlos war und schon zwei Tage nach Beginn der Erkrankung starb. Liquor absolut klar, Eiweißgehalt nicht erhöht, Zellen ganz spärlich, einige wenige Lymphozyten, Mikroorganismen weder im Ausstrichpräparat noch kulturell noch durch das Tierexperiment nachzuweisen.

Ferner ist bekannt, daß es mit heftigen meningitischen Symptomen einsetzende Krankheitsfälle gibt, die von nur ganz leichten, vorübergehenden Lähmungen gefolgt sind. Derartige Beobachtungen sind in den letzten Jahren mehrmals gemacht worden, und auch ich habe solche gesehen.

So konnte man wohl vermuten, daß es in Heilung ausgehende Erkrankungen geben werde, bei denen sich das Krankheitsbild auf die meningealen Erscheinungen allein beschränkt, und *Netter* hatte sich schon früher dahin ausgesprochen, es sei wahrscheinlich, daß gewisse Poliomyelitiden auf eine initiale meningeale Reaktion beschränkt bleiben, ohne daß sie in das zweite Stadium der Lähmung übergehen. Es würden so flüchtige Poliomyelitiden resultieren, die sich nur durch die Symptome einer eigentlichen serösen Meningitis zu erkennen gäben und deren Diagnose fast unmöglich wäre ohne Berücksichtigung des epidemischen Faktors und ohne experimentelle Untersuchung.

Für die Zugehörigkeit der Fälle von 1910 zu der Heine-Medinschen Krankheit wurde geltend gemacht: das Auftreten in den Sommer- und Herbstmonaten entsprechend dem vermehrten Auftreten der Poliomyelitis in diesen Monaten, der gleiche plötzliche Beginn, die gleiche Beschaffenheit der Zerebrospinalflüssigkeit (Lymphozytose).

Comby und *Hutinel* schlossen sich der Auffassung *Netters* an. *Hutinel* hat in wenigen Monaten nicht weniger als 8 solcher Fälle gesehen, die brüsk mit Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit erkrankten, und deren Liquor Lymphozytose aufwies. Er ist überzeugt, daß es sich um eine spezielle Form der Poliomyelitis handelte.

Da so bedeutende Ärzte wie *Netter, Hutinel* und *Comby*

übereinstimmend die Zugehörigkeit ihrer Beobachtungen zur Heine-Medinschen Krankheit annehmen, so kann man die Richtigkeit dieser Auffassung kaum bezweifeln. Ein zwingender Beweis steht allerdings aus. *Widal* wie *Rist* waren denn auch in ihrem Urteil wesentlich reservierter, und *Widal* war der Meinung, daß es sich um eine Krankheit sui generis gehandelt habe. *Widal* und *Rist* lehnen es wegen absoluten Fehlens jeglichen Lähmungssymptoms ab, ihre Beobachtungen der epidemischen Poliomyelitis einzuordnen, und es ist ja gewiß auffallend, daß kein einziger der Fälle auch nur eine Andeutung von Lähmung aufwies.

In meinen Beobachtungen (Fälle 1, 2 und 3) von „primärer" Meningitis serosa habe ich keine positiven Anhaltspunkte für eine Beziehung zur Heine-Medinschen Krankheit. Es sind sporadische Erkrankungen, die keinerlei Kontakt mit Poliomyelitiskranken gehabt hatten, und in deren Umgebung keine Fälle dieser Erkrankung aufgetreten waren. Daß damit deren Zugehörigkeit nicht ausgeschlossen ist, ist selbstverständlich. Bei den Pariser Fällen war, so viel ich sehe, bei keinem Patienten eine völlige Bewußtlosigkeit vorhanden, wie sie in unserem Fall 1 beschrieben ist. Im Gegenteil wird von einer Seite auf die Luzidität der befallenen Kinder aufmerksam gemacht; aber das scheint mir kein ausschlaggebendes Symptom zu sein. In zwei meiner Fälle fanden wir im Liquor eine Lymphozytose wie bei Poliomyelitis. Im dritten fehlte eine solche. Aber auch bei dem oben angeführten tödlich verlaufenen Fall inmitten einer Epidemie hat eine solche gefehlt. Die Erkrankungen setzten im Herbst ein, also zu einer Zeit, wo Poliomyelitisfälle aufzutreten pflegen.

Es handelte sich bei meinen Fällen augenscheinlich um infektiöse Erkrankungen; aber welcher Natur der Infektionserreger ist, läßt sich nicht sagen.

Zu besprechen sind nun noch allfällige Beziehungen der meningealen Reaktionen zu *Syphilis* und *Tuberkulose*.

Im Jahre 1920 hat *Lavergne* unter der Leitung von *Marfan* eine Dissertation veröffentlicht über Beziehungen hereditärer Syphilis zu den meningealen Reaktionen. Er berichtet über eine Anzahl von Fällen von gutartigen Meningitiden unbekannten Ursprungs, bei denen im Liquor eine positive Wassermannreaktion gefunden wurde.

Welche Bedeutung dieser positiven Wassermannreaktion im Liquor zuzuschreiben ist, ist unsicher. *Lavergne* selbst will daraus keineswegs mit Sicherheit auf hereditäre Syphilis schließen, aber es war ihm doch sehr auffällig, daß bei allen Fällen die Reaktion positiv war. Teilweise waren es übrigens Kinder, bei denen die syphilitische Heredität nicht zweifelhaft war, sei es, daß das Kind unzweifelhafte spezifische Stigmata aufwies, sei es, daß die Infektion von den Eltern zugegeben wurde. *Lavergne* stellt sich vor, daß die syphilitische Infektion im zentralen Nervensystem eine Disposition zum Auftreten meningealer Reaktionen schaffe.

Daß auch wir der individuellen Disposition eine gewisse Bedeutung beimessen, haben wir im ersten Teile unserer Arbeit ausgesprochen; doch darf der Faktor sicherlich nicht überschätzt werden.

In unseren Fällen haben wir nie den geringsten Anlaß gehabt, Syphilis als disponierendes Moment anzunehmen, und in den wenigen Fällen, bei denen wir die Wassermannsche Liquorreaktion haben vornehmen lassen, war sie negativ.

Auch Beziehungen zu *Tuberkulose* sind in Betracht zu ziehen.

Wir wissen jetzt, daß die tuberkulöse Meningitis in ihrem Verlauf stillstehen und so den Eindruck einer Heilung machen kann. Wie die Tuberkulose anderer seröser Häute, so kann auch die Tuberkulose der Meningen schubweise verlaufen, und es kann ein erster Schub unter dem Bild einer anscheinend gutartigen serösen Meningitis mit Lymphozytose im Liquor sich präsentieren. Daß solche Episoden auf tuberkulösen Schüben beruhen können, ist schon in zahlreichen Fällen durch den Befund alter Veränderungen in den Hirnhäuten bei der späteren Autopsie nachgewiesen worden.

In unseren Fällen konnten solche meningeale tuberkulöse Schübe ausgeschlossen werden.

Unsere Fälle 4 und 5 geben mir Veranlassung, noch kurz auf allfällige Beziehungen solcher akuter Meningitiden zu der *Meningitis cerebrospinalis* einzugehen.

Bei der Meningitis cerebrospinalis ist in der Regel der Liquor vom zweiten Krankheitstag an trübe und eitrig. Nur in den ersten 24 Stunden ist er in der Mehrzahl der Fälle klar. Man findet dann darin zahlreiche Meningokokken. Auch ältere unbehandelte Fälle können nach etwa 14tägiger Dauer wieder

klaren Liquor aufweisen, bei klinisch schwerem Verlauf. Ausnahmsweise soll man aber nach *Netter*[1]) auch Zerebrospinalmeningitiden beobachten können, die sich klinisch als akute Meningitiden entwickeln, und bei denen die Zerebrospinalflüssigkeit klar bleibt und während des ganzen Verlaufs der Krankheit nur Lymphozyten enthält.

Könnten unsere Fälle 4 und 5 vielleicht atypische Zerebrospinalmeningitiden sein?

Es ist sehr auffällig, daß im Fall 5 kurz vorher ein Geschwister des Patienten unter meningitischen Symptomen nach zweitägiger Krankheit gestorben war und im Fall 4 eine Dienstmagd der Familie, während unser Patient krank daniederlag, von schweren Hirnerscheinungen befallen wurde und nachher im Spital gestorben ist. Ein Zusammenhang dieser Erkrankungen mit unseren Fällen läßt sich kaum von der Hand weisen.

In unserem Fall 4 ergab die am vierten Krankheitstag ausgeführte Lumbalpunktion nicht nur klaren Liquor, sondern es konnten auch im Ausstrichpräparat wie kulturell keine Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Dieser negative Kulturversuch schließt eine Genickstarre nicht aus; denn es ist bekannt, daß die Meningokokken während des Verlaufs der Krankheit ununterbrochen in der Arachnoidea und Lumbalflüssigkeit zugrunde gehen (*Kolle* und *Netter*), so daß deren Nachweis nicht immer gelingt.

Im Fall 5 ist keine Lumbalpunktion gemacht worden. Wir haben den Patienten erst 14 Tage nach Beginn der Erkrankung mit einem wenig charakteristischen Krankheitsbild zu sehen bekommen, so daß wir keine Diagnose stellen konnten, und über die so rasch tödlich verlaufende Meningitis bei dem Bruder des Patienten erhielten wir nur summarische Angaben.

Wie aus unserer Darstellung hervorgeht, besteht noch große Unklarheit über die Natur der hier besprochenen Erkrankungen. Die Ätiologie ist jedenfalls keine einheitliche. Wie die sekundären meningealen Reaktionen bei den verschiedensten Infekten in ähnlicher Erscheinungsform auftreten können, so werden auch die anscheinend primären Erkrankungen, die *Widal* gerade ihrer Unbestimmtheit wegen als „états méningés" bezeichnet hat, verschiedenen infektiösen Ursprungs sein. Eine

---

[1]) *Netter*, La méningite cerebro-spinale. 1911.

Anzahl derselben dürfte durch das Virus der Heine-Medinschen Krankheit erzeugt werden.

Zur *Behandlung* möchte ich nur das bemerken, daß in zahlreichen Fällen die Lumbalpunktion ganz auffallend günstig wirkt. Bei mehreren meiner Patienten hat fast sofort nach der Lumbalpunktion die Krankheit eine günstige Wendung genommen. Diese Erfahrung ist auch von anderen gemacht worden, und *Caussade* und *Logre*, die drei einschlägige Fälle mitteilen, sprechen sich geradezu dahin aus, daß die Druckerhöhung im Subarachnoidalraum das Krankheitsbild beherrsche.

Die Lumbalpunktion ist also in keinem Fall zu unterlassen.

XXV.

(Aus der Basler Kinderklinik.)

„Über larvierte Varizellen".

Von

Prof. E. WIELAND,
Basel.

Im allgemeinen gilt die Diagnose und die Differentialdiagnose der Varizellen für den Kundigen als leicht. Und sie ist es in der Regel auch, wenn wir von derjenigen Infektionskrankheit absehen, welche erfahrungsgemäß unter bestimmten Umständen eine weitgehende, obgleich rein äußerliche Ähnlichkeit mit Varizellen aufweisen kann, der *echten Variola*.

In ihrer mitigierten, gerne als *Variolois* bezeichneten Form, wie sie früher namentlich bei Vakzinierten, in den letzten zwei Jahren bei uns in der *Schweiz* aber auch bei Ungeimpften recht häufig und in allerlei Varianten (sog. *Variola modificata. Tièche!*) aufzutreten pflegt, kann Variola recht leicht mit Varizellen verwechselt werden.

Wegen der schwerwiegenden Konsequenzen, welche eine Verwechslung dieser beiden Krankheitsbilder mit sich bringt, nimmt die Besprechung der Differentialdiagnose zwischen Variola und Varizellen, speziell zwischen ausgesprochenen, mit reichlicher Blasenbildung einhergehenden Varizellen, und zwischen Variola von mitigierter und abortiver Form, von jeher in allen Lehrbüchern und amtlichen Erlassen einen breiten Raum ein.

In auffälligem Gegensatze hierzu wird der Differentialdiagnose zwischen Varizellen und zwischen einer Anzahl *anderweitiger, speziell kindlicher Hautaffektionen* ihres mehr theoretischen Interesses wegen eigentlich höchstens von seiten der Kinderärzte Beachtung geschenkt.

Nach *Sobotta (Pfaundler* und *Schloßmann*. 1. Aufl. Bd. I. 1906) ist mit Ausnahme des Pemphigus, speziell des Pemphigus neonatorum und der seltenen papulös-pustulösen Formen des

Erythema exsudativum multiforme, welche beiden Krankheiten ein Varizellenexanthem täuschend nachahmen können, ein Irrtum bei allen anderen Hautkrankheiten des Kindesalters ausgeschlossen. Ekzem, Impetigo, Akne, Sudamina usw. lassen sich trotz vorübergehender Ähnlichkeit mit Varizellen bei genauer Untersuchung stets leicht unterscheiden.

Comby (*Grancher*. Mal. de l'enfance, Bd. I, S. 204. 1897) führt außer Pemphigus und Erythema exsudativum multiforme, welch letztere Affektion er unter der Bezeichnung Prurigo varicelliforme *Hutchinson* ins Gebiet der Kinderurtikaria (Strofulus) rechnet (vgl. auch *v. Mettenheim-Varicellen* S. 268 im *Pfaundler* und *Schloßmann* Bd. II 1923), auch noch gewisse Formen von Impetigo contagiosa an als dritte Hautkrankheit, die gelegentlich von Varizellen täuschend nachgeahmt werde. „Dans quelques cas l'éruption varicelleuse a été si abondante et la desquamation si prononcée, que l'enfant présente de larges placards épais simulant l'impétigo“ (*Comby*. l. c. S. 264). Bezeichnenderweise fährt der Autor fort: „S'il n'y avait pas eu, au niveau de l'avant bras gauche deux vésicules typiques, on aurait fait le diagnostic d'impétigo.“ Damit ist der springende Punkt jeder Varizellendiagnose in der Tat scharf hervorgehoben. — Bei vorher gesunder Haut ist eben die Diagnose Varizellen, wie *Feer* (Lehrbuch, S. 561, 1912) treffend hervorhebt, „für den Kundigen nicht schwer“. Zwei bis drei charakteristische Bläschen genügen in manchen abortiven Fällen von Varizellen dazu völlig. „Recht schwer wird sie aber, wenn vorher schon eitriges oder papulöses Ekzem, Impetigo, Skabies usw. bestand, deren einzelne Elemente an sich Ähnlichkeit mit Varizellen zeigen, so daß dann leicht vereinzelte, dazwischen gestreute Varizellenefflореszenzen verkannt werden“ (*Feer*, l. c.).

Das sind die Fälle, wo die richtige Diagnose oft erst durch *epidemiologische Momente* gesichert werden kann, indem gleichzeitig oder 14 Tage vorher oder nachher charakteristische Varizellenfälle in der Familie bzw. bei Spitalinfektionen im gleichen Krankensaal auftreten und retrospektiv die Varizellennatur der ersten Bläschenerkrankung sicherstellen. —

Nun sind aber in den letzten Jahren vereinzelte *abortive* Varizellenformen beschrieben worden, welche der Diagnose noch größere Schwierigkeiten bereiten, als die eben genannten, durch begleitende oder vorgängige andersartige Hauteruptionen verdeckten Varizellen. Trotz aller erschwerender Be-

gleitumstände pflegt in diesem letzteren Falle schon a priori ein größerer Teil der Körperoberfläche Sitz von Hautveränderungen zu sein, so daß deren plötzliches Aufflammen, zumal wenn von leichtem Fieber begleitet, stets auffallen und den Gedanken an einen frischen *spezifischen Infekt* nahelegen muß, der beim Nachweis des Bläschencharakters der Neueruption sich zur Diagnose Varizellen verdichten wird. — Anders bei gewissen *abortiven* Fällen mit lokalisiertem auf bestimmte Stellen der im übrigen völlig intakten Haut beschränktem Varizellenausschlag.

Hier kann unter Umständen die Diagnose völlig irre geleitet bzw. eine *rein lokale Bläschenaffektion der Haut von Herpescharakter vorgetäuscht* werden, die mit dem bekannten Krankheitsbild der polymorphen Kindervarizellen eigentlich nichts mehr gemein hat als den akuten, oft fieberhaften Beginn, die spontane Rückbildung und die hinterbleibende Immunität.

In derartigen Fällen haben wir wohl das Recht von „*larvierten*“ Varizellen zu sprechen.

Im nachstehenden möchten wir einen bescheidenen Beitrag zu dieser Frage der *larvierten* Varizellen liefern.

Im Verlaufe des letzten Winters hatten wir zweimal unter Einschleppung von Varizellen in die Kinderklinik zu leiden. Die erste Hausepidemie zeigte nichts Auffälliges. — Um so mehr waren wir überrascht über den eigenartigen „larvierten“ Charakter der zweiten. Beide Hausepidemien waren zeitlich ziemlich scharf voneinander geschieden und verdankten ihre Entstehung zwei, wahrscheinlich voneinander unabhängigen Infektionsquellen. Die erste Hausepidemie umfaßte bloß 3 Fälle und erstreckte sich auf die Zeit von Ende Januar bis Mitte Februar 1923. Die Ersterkrankung betraf ein Ekzemkind, das schon 1/4 Jahr auf der Abteilung lag. Von diesem aus wurden genau 14 Tage später, und trotz sofortiger Evakuierung des Erkrankten, die zwei direkten Bettnachbarn angesteckt. Alle drei Kinder zeigten ein mittelstarkes, über den ganzen Körper „sternkartenartig“ (*Heubner*) ausgebreitetes Varizellenexanthem von schönem Bläschencharakter, das schon nach acht Tagen nahezu völlig abgedörrt war. — An die sofortige Evakuierung der Erkrankten schloß sich die übliche dreiwöchige Zimmerquarantäne der übrigen Saalgenossen, nach deren glücklichem Ablauf wir die Varizellen für erloschen und eine weitere Infektionsgefahr für erledigt ansahen. Da trat eine Woche

später, vier Wochen nach Evakuierung des zuletzt Erkrankten, eine neue (vierte) Varizellenerkrankung im gleichen (desinfizierten) Saale auf (Fall I). Da uns keine weiteren Isolierungsmöglichkeiten zu Gebote standen, mußten wir uns wohl oder übel darauf beschränken, den betreffenden Krankensaal für weitere Aufnahmen zu sperren und die voraussichtliche Infektion der empfänglichen übrigen Saalgenossen abzuwarten. — Da es fast lauter Kleinkinder waren, die Varizellen noch nicht gehabt hatten, ließ dieselbe nicht lange auf sich warten. Schon nach 10 Tagen erkrankte der Bettnachbar und dann kurz nacheinander drei weitere Kinder des betreffenden Saales; leider aber in der Folge auch noch zwei weitere, inzwischen neu eingetretene Säuglinge — (Fall VI und VII) — im Nachbarsaal.

Diese zweite Varizellenhausepidemie von im ganzen 7 Fällen erstreckte sich auf die Zeit von Mitte März bis Mitte April 1923. — Im Gegensatz zu dem typischen, voll ausgesprochenen Krankheitsbild der 3 Fälle der ersten Epidemie zeigte die Mehrzahl der Varizellenfälle der zweiten Epidemie ein atypisches und recht ungewöhnliches Verhalten.

Schon der erste Fall der zweiten Gruppe — (Fall I) —, ein 20 Monate altes Mädchen, das wegen florider Rachitis seit 2 Monaten auf der Kinderklinik war, und am 3. März 1923 plötzlich eine Abendtemperatur von 38,8 bekam, ließ dieses abgeänderte morphologische Verhalten erkennen. — Auf dem Körper des Kindes traten nur ganz vereinzelte, *kleinste* Varizellenbläschen auf, die ohne systematisches Suchen der Beachtung entgangen wären. Dafür bedeckte sich der vorher reizlose und kurzbehaarte Kopf mit einer Unzahl von Varizellen, die rasch eintrockneten und zu ausgedehnter Krustenbildung mit Verklebung der Haare Anlaß gaben. Behufs Reinhaltung der Kopfhaut und Entfernung der dicken Krusten war man zu Ölumschlägen und schließlich zu Abrasio des Haupthaares genötigt: eine sonst bei Varizellen unnötige Vorsichtsmaßregel.

Noch exquisiter trat die nämliche Prädilektion für die Kopfhaut bei den folgenden vier Erkrankungen zutage, die auffällig frühzeitig, nämlich 10 Tage (Fall II und III), bzw. 12 Tage (Fall IV und V), nach Ausbruch der Varizellen bei Fall I im gleichen Saale auftraten. Wir gestatten uns deren Verlauf nachstehend kurz zu skizzieren:

Fall II. M. M., 7 Monate alt, 6900 g schwer, rachitischer Säugling mit dyspeptischen Stühlen, manifester Spasmophilie — (Pfötchenstellung beider Hände und Füße) — und Anfällen von Stimmritzenkrampf. Eintritt 11. 2. 23.

Nach 4 Tagen Eiweißmilch mit Bromkalzium rascher Rückgang der Dyspepsie und der Anfälle. Ausheilung unter Malzsuppe und Phosphorlebertran. — Seit 24. 2. Temperaturen nie mehr über 37°. — Außer schwach positivem Chvostek kein Symptom von Spasmophilie mehr trotz Umsetzung auf drei Viertel Milch.

Am 13. März wurden bei der Visite auf der Scheitelhöhe beim Abtasten des Kopfes — (Kraniotabes!) — zufällig zwei derbe, stecknadelkopfgroße Erhabenheiten gefühlt, die anderen Tags zu einer feinen bräunlichen Kruste eingetrocknet waren. Daneben zwei weitere, frisch entstandene rötliche Knötchen. Da die Temperatur 36,8 nicht überschritt, das Kind sein gewöhnliches Verhalten zeigte und keinerlei andere Symptome, speziell keine Bläschen auftraten, schöpften wir keinen Verdacht.

Die Krustenbildung auf dem Kopfe nahm in den folgenden Tagen rasch an Ausdehnung zu, und unter Fieberanstieg bis 38,2° traten zwischen den feinen Krusten überall kleinste Abszeßchen — (keine Bläschen!) — auf. Am ganzen Körper zeigte sich indessen nichts Auffallendes. Der akut entstandene „impetiginöse Ausschlag“ auf dem bekannten Kopfe dauerte unter allmählich abnehmendem Fieber noch ca. 14 Tage und heilte dann spontan ab.

Ganz ähnlich verlief der gleichzeitig erkrankte *Fall III:* B. M., ein 6 Monate alter, 8 kg schwerer kräftiger Säugling, Bettnachbar des vorigen, der ebenfalls an Dyspepsie mit Spasmophilie litt und wegen „febriler Konvulsionen“ am 24. 2. eingewiesen worden war.

Unter gemischter milchfreier Kost und Phosphorlebertran war rascher Rückgang des Fiebers und aller Krankheitserscheinungen erfolgt. — Am 14. 3. Wiederanstieg der Temperatur auf 37,3. Auf dem behaarten Kopfe waren 3 kleinste Bläschen mehr fühl- als sichtbar und daneben eine feine Kruste. In den folgenden Tagen vermehrten sich die Krusten zwischen den Haaren. Daneben traten überall rote flache Papeln und dazwischen kleinste Furunkelchen auf unter Fieberanstieg bis 37,6. — *(Sog. Roseolae, varicellosae Thomas.)* — Eigentliche Bläschen, auf die täglich intensiv gefahndet wurde, waren so wenig wie im vorhergehenden Falle II mehr zu sehen, auf dem Kopfe so wenig wie am übrigen Körper, dessen Haut sich völlig glatt und reizlos präsentierte. — Auch dieses krustös papulöse „Kopfekzem mit impetiginösem Einschlag“ heilte unter allmählichem Rückgang der subfebrilen Temperatur spontan ab im Verlaufe von etwa 14 Tagen.

Inzwischen waren, schon 2 Tage nach Konstatierung des „Kopfausschlags“ bei diesen zwei Säuglingen, nämlich am 15. März gleichzeitig zwei weitere Insassen des betreffenden Saales unter ganz ähnlichen Umständen erkrankt. Erst durch diesen Umstand wurde unser Verdacht rege, es möchte sich bei sämtlichen Fällen um die gleiche Ursache, nämlich um abortive Varizellen handeln. Und dieser Verdacht wurde im weiteren Verlaufe unserer Beobachtung zur Gewißheit.

Fall IV. W. E., 20 Monate alt, war am 2. 2. 23 wegen hartnäckiger hochfieberhafter Pyelitis in die Kinderklinik eingewiesen worden. Das bloß 9 kg schwere, blasse Mädchen brach öfters und zeigte wochenlang und trotz energischer Urotropin- und Saloltherapie stark eiterhaltigen Urin — (Bact. coli) — und unregelmäßiges intermittierendes Fieber bis 39,4. — Am *15. März*

entdeckte man 2 helle, an Varizellenbläschen erinnernde Effloreszenzen auf dem behaarten Kopf. Schon folgenden Tages waren dieselben zu bräunlichen Krusten eingetrocknet; aber in der Umgebung zeigten sich bereits 3—4 frische Bläschen, die gleichfalls rasch eintrockneten. — *Am übrigen Körper nirgends Varizelleneffloreszenzen.* — Nach 10 Tagen waren die Effloreszenzen und Krusten auf dem Kopfe ohne jede Behandlung spontan wieder abgeheilt. Das Fieber hatte inzwischen seinen bisherigen unregelmäßigen Charakter beibehalten und dauerte unentwegt an. Auf den Verlauf der Pyelitis übte die Bläschenerruption auf dem Kopfe keinen Einfluß aus. Am *28. April* Austritt in häusliche Pflege mit nahezu normalem Urinbefund — (bloß noch vereinzelte Leukozyten). —

Fall V. G. L., 3 Jahre alt, ein 12900 g schwerer anämischer Rachitiker — (Rekonvaleszent von Pneumonie) — mit Neigung zu Bronchitis und zu dünnen Stühlen — (Hypazidität des Magensaftes!) — war am 31. Januar eingetreten. Mit Ausnahme vereinzelter abendlicher Temperatursteigerungen bis 37,6 in den ersten Tagen seines Spitalaufenthaltes Verlauf bisher völlig afebril bis zum *15. März.* An diesem Tage Abendtemperatur von 37,7. In der betreffenden Krankengeschichte heißt es unter diesem Datum wörtlich: „Pat. ist heute mürrisch, Konjunktivae, Mund- und Rachenschleimhaut und Tonsillen leicht gerötet. Auf dem behaarten Kopf 2 erbsengroße flache Krusten und 3 kleine helle Bläschen. Auf dem Rücken 2 kleinste rötliche Papeln mit erhöhtem Zentrum, die am folgenden Morgen wieder verschwunden sind — (abortive Varizellenbläschen vom Charakter der sog. *Roseolae varicellosae*[1]) wie im Falle III!).“ — Und weiter unter dem Datum des *18. März:* „Die 3 Bläschen auf dem behaarten Kopfe sind eingetrocknet. Überall ist die Kopfhaut mit gelblichen, feinen trocknen Krusten bedeckt. Sonst nirgends eine Andeutung von frischen Effloreszenzen, weder auf dem Kopf, noch am übrigen Körper. Abendtemperatur rektal gemessen = 37,4. Varizellen?.“

Im Anschluß an diesen Bläschenausschlag auf dem Kopf entwickelte sich in den folgenden Tagen eine fieberhafte Bronchitis mit Abendtemperaturen bis 38,5 — („zahlreiche feuchte, mittelgroßblasige Rasselgeräusche über den beiden hinteren unteren Lungenabschnitten bei sonorem Lungenschall und wenig gestörtem Allgemeinbefinden“.) — Endlich am *20. März* enthält die Krankengeschichte noch folgende Notiz: „Starker Husten bei abnehmendem Fieber (Abendtemperatur von 37,6) und bloß noch vereinzelte feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen. Die Effloreszenzen, d. h. die Krusten auf dem behaarten Kopf sind vollständig verschwunden. Auch in der Folge haben sich nirgends frische Effloreszenzen gezeigt.“

Man wird uns zugeben müssen, alle vier eben angeführten Fälle zeigten derartig banale und uncharakteristische Erscheinungen auf dem behaarten Kopf, daß abgesehen vom leichten Begleitfieber gewiß niemand beim bloßen Anblick der vier Kinder auf den Gedanken gekommen wäre, es könnte sich hier

[1]) Unter Anomalien des Varizellenverlaufs erwähnt kürzlich auch *F. Rolly* wieder („Windpocken“ im Handbuch der Inneren Medizin von *Mohr* und *Stähelin*, Bd. I, 1911) diese schon von *Thomas* hervorgehobene seltene Modifikation des Varizellenexanthems, die sog. *Roseolae varicellosae.* Es handelt sich um ein Stehenbleiben des Exanthems auf dem Stadium der Papelbildung ohne Entwicklung zum Bläschen.

um Varizellen handeln. Schleimhauteffloreszenzen, welche im Falle ihres Vorhandenseins ein untrügliches differentialdiagnostisches Merkmal echter Varizellen bilden, weil solche bei keiner anderen bläschenförmigen Hautaffektion, wie Impetigo, Urticaria usw., vorkommen, fehlten vollständig. Selbst die bei Varizellen übliche initiale Temperatursteigerung war nicht konstant vorhanden. Im Fall II fehlte z. B. das Initialfieber ganz, bzw. es trat die Temperatursteigerung auf 38,2 erst in den späteren Krankheitstagen ein, augenscheinlich im Anschluß an die erfolgte Impetiginisierung des Exanthems (Pustelbildung!) — Ähnlich im Falle III. — Im Fall IV verdeckte das unregelmäßige pyelitische Fieber jeden, auf den interkurrenten Bläschenausschlag beziehbaren Temperaturanstieg. — Und im Fall V machten sich richtige Fiebertemperaturen eigentlich erst geltend beim Ausbruch der nachfolgenden Bronchitiskomplikation. Ohne unsere Kenntnis des Falles I, der neben seiner bläschenförmigen Kopfaffektion noch eine Anzahl Varizellenbläschen auf dem Rumpfe gezeigt hatte, überhaupt ohne die gesteigerte Aufmerksamkeit des gesamten ärztlichen und Pflegepersonals, das seit den unangenehmen Erfahrungen anläßlich der ersten Varizellenendemie (Quarantäne usw.) dauernd auf die frühzeitige Entdeckung weiterer frischer Varizellenfälle eingestellt blieb, hätten wir die Diagnose Varizellen bei den vier Fällen kaum gestellt. Vielmehr hätten wir uns zur Charakterisierung der Bläschen und Krusten auf den Köpfen der vier schwächlichen Rachitiker begnügt mit der bequemen Annahme einer Impetigo, oder eines „impetiginisierten Schweißfriesels“, was um so näher lag, als zwei der Kinder (Fall II und III, die spasmophilen Säuglinge!) tatsächlich an profusen Kopfschweißen litten. —

Das plötzliche und annähernd gleichzeitige Auftreten der Bläschenaffektion bei vier Saalpatienten, das leichte Begleitfieber, der ebenso plötzliche und spontane Rückbildungsprozeß, alles das zusammengenommen befestigte unseren Verdacht auf Vorliegen *abortiver* Varizellen. Die letzten Zweifel an der Varizellennatur der impetigoartigen Kopfaffektion beseitigte aber erst das *epidemiologische* Verhalten: Am 26. und 28. März, also genau 14 Tage nach Ausbrechen der „Kopfvarizellen“ bei Fall II und III zeigen sich nämlich die gleichen Erscheinungen auch bei zwei Kindern des Nachbarsaales. — Beide hatten Varizellen noch nicht gehabt, und mußten auf irgendeine indirekte Weise mit dem flüchtigen Kontagium angesteckt worden sein.

Fall VI. L. E., 7 Monate alt, war am 9. März, d. h. 6 Tage nach Wiederausbruch der Varizellen im Kleinkindersaal wegen Rachitis und Enteritis aufgenommen worden. Trotzdem der Säugling weder mit den Insassen noch mit dem Pflegepersonal des abgesperrten, immerhin benachbarten und durch eine Verbindungstür direkt kommunizierenden Kleinkindersaales in Berührung gekommen sein konnte, wurden am *26. März*, zunächst bei völlig normaler Temperatur (36,8), mehrere stecknadelkopf- bis erbsengroße, durchsichtige Bläschen auf dem Kopfe des Kindes entdeckt. Die Bläschen zeigten in der Mitte eine kleine Delle. Daneben fanden sich einige runde rötliche Papeln. Gleiche Bläschen und Papeln fanden sich tags darauf auch im Nacken, sowie auf dem Rücken, während die kopfständigen teilweise bereits wieder eingetrocknet waren. An der sicheren Varizellennatur des Ausschlags konnte somit in dem betreffenden Falle nicht gezweifelt werden. — Nach 5 Tagen war das spärliche aber charakteristische Varizellenexanthem abgelaufen, ohne daß sich die Temperatur je über 37,6 erhoben hätte.

Ganz gleich endlich *Fall VII*, Z. G., ein 18 Monate alter, wegen Otitis media von auswärts eingewiesener Knabe, der erst am 14. März, d. h. am Tage, an welchem im Kleinkindersaal bei Fall II und III sich die ersten, zunächst als Impetigo gedeuteten Erscheinungen auf dem Kopfe bemerkbar machten, in den erwähnten, vom Kleinkindersaal bloß durch eine Tür getrennten Nachbarsaal aufgenommen worden war. Wie bei Fall VI muß auch hier die Ansteckung auf indirektem Wege, und zwar unmittelbar beim Eintritt erfolgt sein. Denn schon am 28. März wurden bei der Morgenvisite die ersten 2 Bläschen und daneben eine braune Kruste auf dem vorher glatten Kopfe des Kindes bemerkt. Im Gegensatz zu Fall VI mit seinem ausgebreiteten Exanthem blieb der Ausschlag auch hier wieder, wie in den obigen 4 Fällen, auf die Kopfhaut beschränkt. Es entwickelten sich daselbst zwar noch 4—6 weitere Bläschen, die rasch eintrockneten. Am Rumpfe und an den Extremitäten blieb aber jede Blasenbildung aus. — Die bestehende Otitis erfuhr keine Änderung. Am 12. April wurde das Kind in häusliche Pflege entlassen.

Mit diesem Falle fand die zweite Varizellenhausendemie auf der Kinderklinik ihren Abschluß. Eine Endemie, gleich ausgezeichnet durch den durchgehend *abortiven* Charakter der einzelnen Varizellenfälle, als durch die ganz ungewöhnliche *Beschränkung* des abortiven Exanthems auf die *Kopfhaut* unter Freibleiben der Haut des übrigen Körpers (Fälle II—V u. VII).

Das *abortive* Verhalten zeigte sich nicht nur in der Spärlichkeit und in der Kleinheit der einzelnen Varizellenbläschen, sondern auch im rudimentären Verhalten des Exanthems selbst (Roseolae varicellosae Fall III, V und VI, ausgedehnte lokale Krustenbildung ohne merkliche vorgängige Blasenbildung).

Was aber das zweite Charakteristikum, nämlich die *Kopflokalisation* anbetrifft, so ist es uns nicht gelungen, in der uns zugänglichen Literatur eine ähnliche Beobachtung von *epidemisch gehäuften* Varizellenfällen mit *gleicher Lokalisation* des Ausschlags aufzufinden.

Zwar ist es eine bekannte, unter anderem schon von *Curschmann*[1]) hervorgehobene und sogar experimentell erhärtete Tatsache, daß bei *Variola* „diejenigen Stellen der Haut, auf welche vor Ablauf des Inkubationsstadiums mechanische oder chemische Reize gewirkt hatten, selbst bei äußerst spärlichem Ausschlage am übrigen Körper mit Pocken dicht besetzt zu sein pflegen". Das gilt z. B. für Hautpartien unter reizenden Verbänden, eng anliegenden Kleidungsstücken, bei Säuglingen speziell für die durch Nässen gerötete Haut des Gesäßes und der Rückseite der Oberschenkel. — Und was hier für Variola gesagt wird, das gilt mutatis mutandis genau gleich auch für *Varizellen*. Schon *Thomas*[2]), *Henoch*[3]), *Comby* (l. c.), *v. Starck*[4]) und andere bringen Beispiele für dichteren Varizellenausschlag über „gereizten Hautpartien". Nach *Feer*[5]) begünstigen warme Kleider (Transpiration), eng anliegende Verbände, Brustwickel, vor allem direkt hautreizende Mittel (Senfmehlapplikationen) eine überreichliche Varizelleneruption. Und *Th. Lotz*[6]) war in der Lage, auf Grund sorgfältiger Durchsicht der Krankengeschichten von 36 Varizellenhausinfektionen des *Basler Kinderspitals* aus den Jahren 1878 bis 1892 nachstehende drei Spitalbeobachtungen zu zitieren als Schulbeispiele *irregulärer Varizellenlokalisation* auf Grund vorgängiger Hautveränderungen:

1. 4jähriges Mädchen. 1878. *Am 1. November:* „10 Varizellenbläschen in der Leiste, wo früher ein Jodanstrich gemacht worden ist, sonst nirgends." Am *2. November:* „Zahlreiche neue" Am *4. November:* „Weitere Zunahme, Zahl ca. 520."

2. E. D. 3jähriger Knabe mit Tracheotomiewunde (nach dem Dekanülement). 21. November 1878: „Einige Varizellen." 22. November 1878: Heute mehr „besonders um die Wunde herum".

3. K. E. 2jähriger Knabe mit Entzündung des l. Ellbogengelenks Mai 1888: Starke Eruption von Varizellen, „besonders am erkrankten Arm".

Allein diese und andere, in der Literatur da und dort zer-

---

1) *Curschmann* in *Ziemßens* Handbuch der spez. Pathologie usw. 3. Aufl. Bd. II. 4. Teil. „Variola".

2) *Thomas*, ebenda Bd. II. 2. Teil. „Varizellen".

3) *Henoch*, „Vorlesungen über Kinderkrankheiten". 8. Aufl. 1895.

4) *v.* Starck, „Zur Beeinflussung des Varizellenausschlags durch Hautreize". Jahrb. f. Kinderh. Bd. II. 1900. S. 417.

5) *Feer*, Lehrbuch der Kinderheilkunde. l. c.

6) *Th. Lotz*, „Erfahrungen über Variola". Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. Nr. 20. 1894. S. 644.

streute Beobachtungen über irreguläre Exanthemlokalisationen beweisen im Grunde nichts anderes, als eine *Abhängigkeit der Intensität* des Varizellenausschlags von der wechselnden Beschaffenheit, bzw. *von einem vorausgehenden Reizzustand der Haut* an verschiedenen Körperstellen. — Von einer gleichzeitigen *Beschränkung* der Eruption auf solche Stellen ist nirgends die Rede. Vielmehr traten ja die Varizellenbläschen in den folgenden Tagen jeweilen auch am übrigen Körper auf, meist sogar in großer Anzahl, und der Ausschlag nahm seinen gewöhnlichen Verlauf, was gerade die drei von *Lotz* angeführten Beobachtungen aus dem *Basler Kinderspital* schön illustrieren.

Anders bei den Fällen unserer jüngsten Spitalepidemie. Das Bemerkenswerte an 5 von den 7 Fällen ist gerade die *dauernde Beschränkung* des Varizellenexanthems auf eine zirkumskripte Stelle (Kopfhaut), *die vorher keineswegs krankhaft gereizt war*, unter bleibender Verschonung des ganzen übrigen Körpers. — Die Folge war, daß die Diagnose eigentlich erst auf Grund der vorausgegangenen, sowie der zwei nachfolgenden Varizellenfälle, das heißt auf Grund der epidemiologischen Begleitumstände überhaupt möglich war.

Es ist dies ein Verhalten, das noch am ehesten an diejenigen vereinzelten Beobachtungen von atypischen Varizellen erinnert, die unter dem Bilde eines *Herpes zoster* verliefen. *J. v. Bokay*[1]) hat unseres Wissens zuerst in mehreren, zum Teil weit zurückliegenden Publikationen, sowie ganz kürzlich wieder durch seinen gegenwärtigen Primärarzt Dr. *v. Barabás*[2]) die Aufmerksamkeit der Fachgenossen gelenkt auf das Vorkommen von Herpes-Zoster-artigen Erkrankungen, die im Verlaufe und im ätiologischen Zusammenhang mit Varizellen auftreten und daher gleichsam als Äquivalent einer gewöhnlichen Varizellenerkrankung aufgefaßt werden durften.

In der *Schweiz* hat unlängst *Feer*[3]) einen derartigen Fall

[1]) *J. v. Bokay*, „Das Auftreten von Schafblattern unter eigenartigen Umständen". Arch. f. Kinderheilkunde. 1892. — *Derselbe*, „Über den Zusammenhang der Ätiologie von Schafblattern mit gewissen Fällen von Zoster". Wiener klin. Wschr. 1909. — *Derselbe*, „Über die Identität der Ätiologie der Schafblattern und einzelner Fälle von Herpes Zoster". Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 89. 1919.

[2]) *Z. v. Barabás*, „Beiträge zu dem Zusammenhang des Herpes Zoster mit den Varizellen". Jahrb. für Kinderheilkunde. 100. Bd. 50. H. 5. 1923.

[3]) *Feer*, „Varizellen und Herpes zoster". Schweiz. med. Wschr. 1920. S. 41.

von Herpes zoster bei einem 9jährigen Knaben der *Zürcher Kinderklinik* beschrieben. — Gestützt auf die Erfahrungen von *Bokays* und auf Grund der epidemiologischen Verhältnisse bei seinem eigenen Fall — (Vorausgehen einer Varizellenerkrankung sowie Nachfolgen zweier Varizellenfälle jeweilen 14 Tage nach, bzw. vor Ausbrechen des betreffenden Herpes zoster!) — hält *Feer* die einheitliche Ätiologie beider Bläschenaffektionen, das heißt die echte Varizellennatur des von ihm beobachteten Herpes zoster für zweifellos erwiesen. Ähnlich *Stooß* in *Bern* (*Schweiz.* med. Wochenschr. 1922. S. 1275). - Ich selbst hatte bisher noch nie Gelegenheit zu einer einschlägigen Beobachtung. Zwar bekommen wir im *Basler Kinderspital* sowohl Herpes Zoster als Varizellen nicht ganz selten zu Gesicht, und erst kürzlich wieder hatten wir Gelegenheit, einen sehr hartnäckigen und schmerzhaften Herpes zoster bei einem 10 Jahre alten Spitalpatienten zu behandeln. Allein mit den angeführten Fällen der erst mehrere Wochen später auftretenden Varizellenhausepidemie stand *dieser* Herpes zoster in keinerlei ätiologischem Zusammenhang [1]). Auf Grund unserer obigen Erfah-

---

[1]) *Anmerkung.* Einfach und leicht ist die Diagnose „*Herpes zoster varicellosus*" allerdings nicht, sondern sie setzt viel kritische Überlegung seitens des Beobachters voraus. Beim Fehlen vorausgehender oder nachfolgender Varizellenerkrankungen in der Umgebung eines Patienten mit der fraglichen zosterartigen Hautaffektion vermag nichts deren eventuelle Varizellennatur zu erhärten. Die Diagnose steht völlig in der Luft. Man müßte schon zum wenig charakteristischen *Blutbild* oder zum Versuch einer *experimentellen Übertragung des Herpes-* (Varizellen-)*virus* seine Zuflucht nehmen (*Kling, Gyr, Tièche* u. a.), oder endlich zur *Komplementbindungsreaktion* — (*Cornelia de Lange.* Vgl. Klin. Wochenschrift. 1923. Nr. 19.) — um dessen wahre Natur festzustellen. Ein Vorgehen, das praktisch nicht immer möglich, zudem nicht einmal sehr aussichtsreich ist. — Aber selbst zu Zeiten einer grassierenden Varizellenepidemie ist man nur dann berechtigt, eine zufällige Herpes-zoster-Erkrankung mit dem Varizellenkontagium in einen ätiologischen Zusammenhang zu bringen, wenn wirklich ganz eindeutige epidemiologische Verhältnisse vorliegen. Das will sagen: Nicht nur muß eine *plausible* Infektionsmöglichkeit mit Varizellen, sondern es muß auch eine *entsprechend lange, d. h. genau 14tägige Inkubationszeit* bei dem Herpespatienten nachgewiesen sein. Am allerwichtigsten ist schließlich aber doch für die Diagnose das *Verhalten der individuellen Immunität.* Die Conditio sine qua non für die echte Varizellennatur eines beliebigen Herpes zoster bildet selbstverständlich das *Fehlen einer vorgängigen Varizellenerkrankung,* bzw. das *Erlangen bleibender Immunität gegenüber Varizellen durch die betreffende Herpeserkrankung.* Sind diese beiden Voraussetzungen in einem gegebenen Falle nicht erfüllt, so entfällt jede Berechtigung, den betreffenden Herpes irgendwie mit Varizellen in epidemiologische Verbindung zu bringen. Denn es ist doch klar, daß die

rungen bei „Kopfvarizellen" können wir uns immerhin sehr gut vorstellen, daß es so gut wie auf dem Kopf, gelegentlich auch über anderen Körperteilen, beispielsweise auf Rumpf oder Extremitäten zu einer ähnlichen *isolierten Varizelleneruption* kommen kann, die dann dem zuerst von *v. Bokay* beschriebenen Krankheitsbilde eines Herpes zoster genau entsprechen müßte (*Varicella herpetiformis*). Das Wesentliche bei beiden Affektionen scheint uns die ausnahmsweise Lokalisation eines sonst diffusen Exanthems wie Varizellen auf ein ganz umschriebenes Hautgebiet zu sein.

Auch auf diese eigenartigen, unter dem Bilde eines Herpes zoster verlaufenden Varizellen paßt somit die von uns eingangs vorgeschlagene Bezeichnung „larvierte Varizellen" wohl kaum weniger gut als auf unsere eigenen Beobachtungen von *Varicella herpetiformis Capillitii — (Kopfvarizellen)* —. Nur ist dieser Herpes zoster varicellulosus (*v. Bokay*) oder die *Varicella her-*

---

seltene und ätiologisch keineswegs einheitliche *(Jadassohn!)* Angioneurose Herpes zoster und die verbreitete Kinderkrankheit Varizellen gelegentlich einmal in der gleichen Familien- oder Spitalgemeinschaft, ja sogar beim gleichen Individuum nebeneinander vorkommen können, ohne daß aus diesem rein zufälligen Zusammentreffen zweier ätiologisch in der Regel ganz verschiedener Krankheiten irgendwelche wechselseitige epidemiologische Beziehungen zueinander abgeleitet werden können. — Aus diesem Grunde sollten diejenigen Beobachtungen von varizellenartigem Herpes zoster (z. B. die Beobachtung 7, *J. v. Bokays*, 6jähriger Knabe, der früher schon Varizellen durchmachte, sowie die Beobachtungen 5 und 6 bei *v. Barabàs*, wo Varizellen einem Herpes zoster beim gleichen Kind bald vorausgingen, bald nachfolgten), welche dem biologischen Grundgesetz der Dauerimmunität nach Überstehen von Varizellen oder einer herpesartigen Varizelleneruption zuwiderlaufen, aus der Diskussion gestrichen werden. Sie sind, so wenig wie die neuerdings von *Jakobi**), von *Dumontet***) u. a. publizierten einschlägigen Fälle, irgendwie beweiskräftig. Vielmehr drängt sich in allen derartigen Fällen die viel näherliegende Annahme auf eines *gewöhnlichen oder idiopathischen Herpes zoster*, der natürlich einen beliebigen Patienten genau gleichgut befallen kann, ob derselbe Varizellen bereits gehabt hat, oder nicht. Als Beispiel für ein derartiges, vom Autor sehr richtig beurteiltes Verhalten sei auf eine kürzliche Publikation von *Condat* (Archiv de médec. des enfants, No. 2, 1923) hingewiesen, wo 3 Varizellenfälle bei jüngeren Geschwistern beschrieben werden, die 17 Tage nach einer Herpes-zoster-Infektion der ältesten Tochter aufgetreten waren. Da letztere als Säugling Varizellen gehabt hatte, schließt der Autor folgerichtig auf eine rein zufällige Koinzidenz zwischen Herpes und Varizellen, „un fait qui ne tire son intérêt que des discussions récentes". — Näher auf diesen Gegenstand einzugehen, liegt nicht im Rahmen unserer kleinen Mitteilung.

---

*) *Jakobi, O.*, Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1921.

**) *Dumontet*, Arch. de méd. des enfants. No. 25. 1922.

petiformis, wie wir ihn lieber nennen würden, bisher noch nie in epidemisch gehäufter Form wie unsere atypischen „*Kopfvarizellen*", sondern stets in Gestalt einer *isolierten Affektion* beschrieben worden. Hierin liegt zweifellos ein klinisches Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Affektionen, welches auch eine kürzliche, scheinbar etwas abweichende Beobachtung von *M. Frei* nicht zu verwischen imstande ist. — Diese Autorin publizierte nämlich unlängst aus der *Breslauer* Kinderklinik eine kleine Varizellenepidemie, der *zwei* Herpes-zoster-Fälle vorausgingen, wovon der letzte genau um 14 Tage, und hob dieser Gelegenheit die epidemiologische Bedeutung der *Multiplizität* dieser Herpes-zoster-Fälle für deren Varizellencharakter noch speziell hervor.

Da jedoch die beiden Herpes-zoster-Fälle klinisch sehr ungleichartig waren, und bloß je 6 Tage — (anstatt 14 Tage, entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen!) —, auseinanderlagen, ist diese Beobachtung hierfür nicht beweiskräftig: zum mindesten der erste Herpesfall läßt sich unseres Erachtens doch nur sehr gezwungen zum zweiten, der im Verlaufe einiger Tage in eine generalisierte sehr varizellenähnliche Bläschenaffektion auf Bauch, Rücken und Gesicht ausartete, und gar nicht mehr zu den späteren *sicheren* Varizellenfällen in epidemiologische Beziehung bringen. — Ein zufälliges Zusammentreffen zweier *ätiologisch ganz ungleichwertiger* Herpesfälle, wenn nicht geradezu eine Verwechslung des generalisierten Herpes (Fall II) mit etwas ungewöhnlichen abortiven Varizellen ist doch eigentlich hier viel wahrscheinlicher. — Damit würde die Bedeutung dieser klinischen Beobachtung *Frei*'s als Beweis für ein angeblich gehäuftes Vorkommen der Varicella herpetiformis einstweilen dahinfallen.

Im Gegensatz zur Varicella herpetiformis, welche auf Grund der bisher vorliegenden Publikationen in jeder Hinsicht, auch in bezug auf ihr *sporadisches* Auftreten ein treues Spiegelbild des idiopathischen Herpes zoster darstellt, handelte es sich nun bei dem von uns beobachteten Kopfexanthem um eine *Häufung gleichartiger Fälle*. Gerade diese Häufung der Fälle trug, neben dem charakteristischen epidemiologischen Verhalten, am meisten dazu bei, die Varizellendiagnose sicherzustellen, während die ungewohnte Beschränkung des betreffenden Exanthems uns zunächst nur verwirrte und unsicher machte.

Bei näherer Überlegung wird man aber auch dieser Kopf-

lokalisation des Bläschenausschlags, welche unsere Fälle auszeichnete, ihre ganz bestimmte Bedeutung zuerkennen müssen: Das *Kapillitium* bildet recht häufig den Ausgangspunkt, und neben Gesicht und Rumpf zweifellos eine der *Lieblingslokalisationen* des gewöhnlichen Varizellenexanthems. Wir können uns wenigstens kaum eines Varizellenfalles erinnern, bei welchem nicht im Verlaufe der Krankheit das eine oder das andere Varizellenknötchen auf dem Kopfe aufgetreten wäre. — Und in nicht wenigen, schwierig zu beurteilenden Fällen von bläschenförmigem Hautausschlag, z. B. bei gleichzeitigem Vorliegen von Strophulus- oder Impetigoeffloreszenzen, hat uns gerade die charakteristische Kopflokalisation einzelner Knötchen auf die richtige Spur gewiesen und die Diagnose „Varizellen“ stellen lassen.

Das vorwiegende und in einigen Fällen ausschließliche Befallensein des behaarten Kopfes seitens des Varizellenausschlags bei den Opfern unserer zweiten Hausepidemie ist also sicherlich kein bloßer Zufall. Und wenn wir uns schließlich nach einer Erklärung umsehen für den ungewöhnlichen „*larvierten*“ Charakter dieser 7 Varizellenfälle, so glauben wir der Wahrheit am nächsten zu kommen, wenn wir als deren mutmaßliche Ursache ein *Zusammentreffen folgender zwei Momente* anführen: 1. die Vorliebe jedes Varizellenexanthems für die behaarte Kopfhaut, das heißt das *Gesetz der Lieblingslokalisation;* 2. einen ungewohnt milden, *abgeschwächten Charakter* der betreffenden Epidemie und des betreffenden *Varizellenvirus* (spärliche, kleinste Bläschen, oft nur vom Aussehen der sogenannten Roseolae varicellosae, niedriges, oft völlig fehlendes Fieber, glatter Heilverlauf). —

Ob außer diesen beiden Momenten noch anderweitige, speziell vielleicht nervöse Einflüsse in Frage kommen für das elektive Verhalten der Kopfhaut gegenüber dem betreffenden Varizellenvirus lassen wir dahingestellt. Bei der verwandten Varicella herpetiformis, dem Herpes zoster varicellosus (*v. Bokay*), hat man allerdings von jeher, schon wegen deren morphologischer Übereinstimmung mit dem „idiopathischen“ Herpes zoster bestimmte, freilich ätiologisch verschiedene Nerveneinflüsse verantwortlich gemacht für die Lokalisation und die Anordnung der Bläscheneruption. Man stellte sich vor, daß das auslösende Virus (bei Herpes zoster vulgaris oder idiopathicus unbekannte, etwa rheumatische oder infektiöse Giftstoffe, bei der Varicella herpetiformis *Feer, Netter, v. Bo-*

kay, M. Frei u. a. das echte Varizellenvirus!), bestimmte nervöse Elemente, namentlich gewisse Spinalganglien elektiv schädige, so daß eine entzündliche Reizung des sensiblen Nerven und in deren Gefolge eine Epithelnekrose mit Bläschenbildung im zugehörigen Hautgebiet — (*Blaschko, Jadassohn*) — auftrete, eben die Herpeseruption. Die Akzeptierung dieser nervösen Herpesgenese und deren Übertragung auf das Zustandekommen der umschriebenen Varicella herpetiformis (*v. Bokay*) hätte zur Folge, daß man Nerveneinflüssen mannigfachster Art inskünftig einen weit größeren Raum als bisher einräumen müßte, nicht nur für die Entstehung des einzelnen Varizellenbläschens, sondern auch für die Ausbreitung und die ungleiche Lokalisation des allgemeinen Varizellenexanthems, sowie überhaupt aller exanthematischen Infektionskrankheiten. — Außer dem wechselnden Tonus speziell des Gefäßnervensystems, der sicherlich beim Zustandekommen *aller* Hautausschläge eine maßgebende Rolle spielt, wäre z. B. eine *elektive* Schädigung oder Reizung *ganz bestimmter* Hautnervengebiete durch zirkulierende infektiöse Gifte denkbar, von welcher die wechselnde Ausbreitung und die Lokalisation gewisser Hauteruptionen und selbst fieberhafter Exantheme abhinge. — Das Hypothetische derartiger Annahmen liegt freilich auf der Hand.

Andererseits spielen eine Reihe greifbarer, teils mechanischer, teils biologischer Momente, z. B. *lokale Hautreize,* oder beim Fehlen solcher individuell wechselnde *Eigenschaften der Haut oder bestimmter Hautterritorien,* die sehr wohl morphologisch bedingt sein könnten, namentlich aber die *ungleiche Virulenz des jeweiligen Virus* eine anerkannte und zweifellos sehr bedeutungsvolle Rolle für die Lokalisation und Ausbreitung jedes Hautexanthems, ohne daß wir die Mitwirkung der Hautnerven dabei in Anspruch nehmen müssen. Auf eine *Vielheit ursächlicher Faktoren in diesem Sinne,* weit eher als auf hypothetische Nerveneinflüsse, glauben wir auch die umschriebene Bläschenlokalisation bei unseren larvierten Varizellenfällen zurückführen zu müssen.

Wir hatten den bestimmten Eindruck, daß im Zusammenhang mit dem ungewohnt milden Charakter der betreffenden zweiten Varizellenendemie sich das infektiöse Virus bei unseren sieben Hausinfektionen auffällig rasch erschöpft hatte. Wohl infolgedessen kam es zu einer abortiven Bläscheneruption, und zwar auf einer umschriebenen Körperpartie — (Kopfhaut) —, die als Prädilektionsstelle des Varizellenexanthems bekannt ist,

ohne Ausbreitung auf die übrigen, aus irgendeinem Grunde weniger prädisponierten Hautpartien. Für einen elektiven Einfluß bestimmter Haut- oder Gefäßnervenbahnen, also etwa des dritten Trigeminusastes auf die Ausbreitung der Varizelleneruptionen fehlten in den betreffenden Fällen positive Unterlagen. Nicht nur war die Affektion schmerzlos, sondern die spärlichen Kopfeffloreszenzen hielten sich auch an keine bestimmte Anordnung. Vielmehr fanden sich dieselben zerstreut auf der ganzen Kopfhaut, nicht gebunden an ein bestimmtes Nervengebiet. — Wer auf Grund dieses regellosen Verhaltens der abortiven Varizelleneruption, sowie auf Grund der epidemischen Häufung der fraglichen Fälle jede Beziehung zwischen unserer Beobachtung und zwischen den vereinzelt publizierten Beobachtungen von Herpes zoster varicellosus leugnen will, ist einstweilen kaum mit Sicherheit zu widerlegen. — Immerhin sei daran erinnert, daß sowohl die Zahl der Bläschen auf der Kopfhaut unserer Fälle als deren regellose Anordnung weit zurückblieb hinter dem, bei gewissen Fällen von *varizellösem* Herpes zoster in dieser Hinsicht beschriebenen Verhalten. Ausgedehnte Streuung und unregelmäßige Blasenbildung — (sogenannte *aberrierende Bläschen!*) — gehören nach *v. Bokay* geradezu zum charakteristischen Bilde dieses letzteren. Diese Merkmale dürften gegenüber dem gewöhnlichen oder idiopathischen Herpes zoster mit seiner streng reihenförmigen Anordnung des Bläschenausschlags sogar mit der Zeit eine gewisse *differentialdiagnostische* Bedeutung erlangen. — In dieser Hinsicht sei auf den bei *v. Bokay* abgebildeten Fall von *Fasal,* sowie auf die Beobachtung 14 von *v. Bokay selbst* hingewiesen — (l. c. 1919, S. 388—390) —, einen 8jährigen Knaben mit einem äußerst varizellenähnlichen Herpes generalisatus, dem sich die oben erwähnte, kaum weniger eindeutige Beobachtung II von *M. Frei* zwanglos anschließt.

Es ist zu erwarten, daß künftigen Beobachtern bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit ähnliche *larvierte* Varizellenfälle, wie die von uns beschriebenen, mehrfach, ja noch oft begegnen werden. Es sollte uns wundernehmen, wenn aus der Häufung derartiger Beobachtungen nicht zugleich eine Bestätigung und weitere Klärung der noch umstrittenen ätiologischen Beziehungen zwischen Herpes zoster und zwischen Varizellen resultieren sollte. Und zwar eine Klärung im Sinne der Auffassung von *v. Bokays* von der *echten Varizellennatur* gewisser, selbstredend nicht aller Fälle von umschriebenem Blasenausschlag (Herpes zoster).

